

Ivana Kelić
Vilma Jovičić

SIFILIS

**Preporuke za dijagnostiku, lečenje i
prevenciju**

*Zahvaljujemo se recenzentima prof. dr Branislavi Savić i prof. dr Draganu
Pavloviću*

Sadržaj

Skraćenice:.....	5
1. Značaj i područje primene vodiča.....	6
2. Uvod.....	6
3. Istoriografija sifilisa.....	7
4. Etiologija.....	7
5. Epidemiologija.....	8
Način prenošenja.....	8
Period zaraznosti.....	9
Osetljivost i otpornost.....	9
6. Patofiziologija sifilisa.....	10
Imunski odgovor.....	11
7. Klasifikacija oboljenja.....	12
8. Klinička slika.....	13
Primarni sifilis.....	13
Sekundarni sifilis.....	13
Latentni sifilis.....	14
Kasni sifilis.....	15
Kongenitalni sifilis.....	16
Rani kongenitalni sifilis.....	16
Kasni kongenitalni sifilis.....	17
Ostala stanja.....	17
9. Dijagnostika sifilisa.....	18
Laboratorijska dijagnostika.....	18
Direktna detekcija T. pallidum.....	19
Indirektna detekcija T. pallidum ili serološka dijagnostika.....	19
Serološki testovi.....	20
Brzi testovi.....	22
Prvostepeno ili skrining testiranje.....	22
Potvrдно testiranje.....	22
Testiranje za praćenje serološke aktivnosti sifilisa.....	23
Testiranje za praćenje efikasnosti lečenja.....	23
Laboratorijski lažno negativni rezultati testiranja na sifilis.....	23
Laboratorijski lažno pozitivni rezultati testiranja na sifilis.....	24
Laboratorijska dijagnostika za potvrdu ili isključivanje sumnje na neurosifilis.....	25
Skrining test za isključivanje asimptomatskog kardiovaskularnog sifilisa.....	26
Ispitivanje u pravcu okularnog sifilisa.....	26
Ispitivanje u pravcu aurikularnog sifilisa.....	26
10. Lečenje sifilisa.....	27
Opšte preporuke.....	27
Preporučeni terapijski protokoli.....	28
Rani sifilis (primarni, sekundarni i rani latentni).....	28
Kasni latentni sifilis, kardiovaskularni i gumatozni sifilis.....	29
Simptomatski neurosifilis (uključujući okularni i aurikularni sifilis) i asimptomatski neurosifilis.....	29

Postupak desenzibilizacije u slučaju alergije na penicilin	30
11. Sifilis u trudnoći.....	31
Lečenje	32
12. Reakcije na lečenje	33
Jarisch/Herxheimer-ova reakcija	33
Prokainska reakcija (prokainska psihoza, prokainska manija, <i>Hoigné</i> -ov sindrom)	34
Anafilaktički šok.....	34
13. Praćenje pacijenata.....	34
Dinamika praćenja	34
Očekivani rezultati praćenja i preporuke	35
14. Kongenitalni sifilis.....	36
Dijagnostika	36
Lečenje i praćenje	38
Lečenje i praćenje odojčadi i dece	41
15. HIV inficirani pacijenti	42
Opšte preporuke	43
Lečenje sifilisa kod osoba sa HIV infekcijom	43
16. Prijavljivanje i praćenje partnera	44
17. Prevencija i kontrola sifilisa.....	44
18. Zaključak.....	45
19. Nivoi dokaza i klasifikacija preporuka	45
20. Literatura.....	46

Skraćenice:

ORF – OPEN READING FRAME, OTVORENI OKVIR ČITANJA
WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION, SVETSKA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA (SZO)
CNS – CENTRAL NERVOUS SYSTEM, CENTRALNI NERVNI SISTEM
ECM – EXTRACELLULAR MATRIX, KOMPONENTE EKSTRACELULARNOG MATRIKSA
LPS – LIPOPOLYSACCHARIDE, LIPOPOLISAHARID
ICAM-1– INTRACELLULAR ADHESION MOLECULE 1, INTRACELULARNI ADHEZIONI MOLEKUL 1
VCAM-1 – VASCULAR CELL ADHESION PROTEIN 1, VASKULARNI ĆELIJSKI ADHEZIONI PROTEIN 1
TLR 2 – TOLL LIKE RECEPTOR
ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, EVROPSKI CENTAR ZA KONTROLU I PREVENCIJU BOLESTI
CDC – CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, CENTAR ZA KONTROLU I PREVENCIJU BOLESTI
CLIA – CHEMILUMINESCENT IMMUNOASSAY, HEMILUMINISCENTNI IMUNOESEJ
TNF – TUMOR NECROSIS FACTOR, FAKTOR NEKROZE TUMORA
UZ – ULTRA ZVUK
VDRL – VENEREAL DISEASE RESEARCH LABORATORY
RPR – RAPID PLASMA REAGIN
USR – UNHEATED SERUM REAGIN
TRUST – TOLUIDIN RED UNHEATED SERUM TEST
HIV – HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS, VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE
HCV – HEPATITIS C VIRUS
HBV – HEPATITIS B VIRUS
PCR – POLYMERASE CHAIN REACTION, REAKCIJA LANČANE POLIMERIZACIJE
TPHA – *T. PALLIDUM* HAEMAGGLUTINATION ASSAY, *T. PALLIDUM* HEMAGLUTINACIONI TEST
MHA-TP – MICRO-HAEMAGGLUTINATION ASSAY FOR ANTIBODIES TO *T. PALLIDUM*, MIKROHEMAAGLUTINACIONI TEST ZA ANTITELA NA *T. PALLIDUM*
TP-PA – *T. PALLIDUM* PARTICLE AGGLUTINATION, *T. PALLIDUM* TEST ĆESTIĆNE AGLUTINACIJE
FTA-ABS – FLUORESCENT TREPONEMAL ANTIBODY ABSORPTION, TEST INDIREKTNE IMUNOFLUORESCENCIJE.
EIA – ENZYME IMMUNOASSAY, ENZIMSKI IMUNOESEJ
TPI – *T. PALLIDUM* IMOBILISATION TEST, *T. PALLIDUM* IMOBILIZACIONI TEST
CCR5 – CHEMOKINE RECEPTOR 5
CD83 – CLUSTER OF DIFFERENTIATION 83, KLASTER DIFERENCIJACIJE, ĆELIJSKI DIFERENCIJACIJSKI MOLEKULI
MMP-1 – MATRIX METALLOPROTEINASE-1, MATRIKS METALOPROTEINAZE

1. Značaj i područje primene vodiča

„Ko poznaje sifilis, zna medicinu”

Sir W. Osler

Sifilis je oboljenje vekovima poznato i kroz vekove opisivano, ali kako još uvek nije eradikirano ostaje polje istraživanja i u izvesnoj meri naša nepoznanica. Ideja o pisanju priručnika za sifilis je nastala tokom rada na dijagnostici oboljenja koje kao da je počelo ponovo da izranja iz zaborava. Sifilis kao složeno, sistemsko oboljenje zauzima posebno mesto u istoriji zapadne medicine i poznat je kao „veliki imitator” i kao takvo zadire u mnoge oblasti medicine.

S obzirom na porast obolevanja u zemljama sa odgovarajućim nadzorom nad zaraznim bolestima, namera autora je bila da se standardizuje i osavremeni dijagnostika, lečenje i prevencija, te time unapredi nadzor nad ovim oboljenjem u Srbiji.

Priručnik obuhvata etiologiju, osnovne patogenetske i epidemiološke karakteristike bolesti, kratak prikaz kliničke slike, dijagnostičke metode, protokole lečenja i preporuke koje se odnose na efikasnu kontrolu sifilisa. Namenjen je lekarima opšte prakse, polaznicima poslediplomskih studija i specijalistima raznih grana medicine.

Preporuke koje su navedene ne moraju biti adekvatne za sve kliničke situacije, prema tome, odluka da se prihvate, bazira se na stručnoj proceni kliničara uzimajući u obzir kliničku sliku, epidemiološke i laboratorijske podatke.

Kako nema knjige bez izvesnog broja propusta, verujemo da je izbor stručnih i odgovornih recenzenata smanjio njihov broj. Nadamo se da smo uspeli u nameri da na jednom mestu nađete odgovor na većinu pitanja povezanih sa sifilisom.

2. Uvod

Sifilis je seksualno prenosiva bolest, sistemskog tipa, koju izaziva *Treponema pallidum subsp. pallidum*. Klasifikuje se kao stečeni ili kongenitalni sifilis.

Osobe obolele od sifilisa najčešće traže pomoć radi lečenja simptoma ili znakova u primarnom (ulkus ili šankr), sekundarnom (osip na koži, mukokutane lezije ili limfadenopatija) ili tercijarnom (kardiološke ili oftalmološke manifestacije, gumatozne promene) stadijumu. Latentan stadijum je bez simptoma i znakova, može se otkriti jedino serološkim testiranjem.

Do otkrića penicilina, sifilis je bio neizlečiva bolest i shodno tome strah od sifilisa je bio veliki. Danas, ukoliko se otkrije na vreme, sifilis se uspešno leči.

3. Istoriografija sifilisa

Do danas su definisane dve teorije o pojavi sifilisa u Evropi. Prva teorija je Kolumbova, prema kojoj je sifilis postojao kao endemsko oboljenje na Haitima i nakon Kolumbovog otkrića Amerike 1492. godine prenet u Evropu. Druga, pre-Kolumbova teorija povezuje sifilis sa centralnom Afrikom i smatra da je oboljenje preneto u Evropu još pre Kolumba. Sifilis je počeo da se širi u vidu epidemije po celoj Evropi od 1495. godine, odakle se bolest prenela do Indije (1498. godine) i Kine (1505. godine).

Ranije poznati nazivi vezani za sifilis su velike boginje, lues venereum (venerična bolest), morbus gallicus (francuska bolest), italijanska, španska, nemačka, poljska bolest, ali ime koje je postalo deo svakodnevnog govora je sifilis.

Povezanost *T. pallidum* sa sifilisom su dokazali Schaudinn i Hoffmann, dokazujući prisustvo spirohete u tečnosti iz sekundarne lezije, obojenoj po Giemsi, 1905. godine. August von Wassermann je otkrio serumsku reakciju za sifilis, 1906. godine, od kada je uvedena primena seroloških testova u dijagnostici sifilisa. Lečenje sifilisa je uključivalo živu, organske arsenične komponente i bizmut sve do ere penicilina. Mahoney i saradnici su 1943. godine primenom penicilina uspešno izlečili četiri obolela od sifilisa.

Danas, pola veka kasnije, penicilin ostaje lek izbora.

4. Etiologija

Sifilis izaziva spiroheta *T. pallidum subsp.pallidum* koja pripada redu *Spirochaetales*, porodici *Spirochaetacea*, i rodu *Treponema* koji obuhvata četiri vrste patogene za čoveka. *T. pallidum subsp.pallidum* izaziva venerični sifilis, *T. pallidum subsp.endemicum* izaziva endemski sifilis, *T.pallidum.subsp.pertenue* uzrokuje frambeziju, a *T. pallidum subsp.carateum* je uzročnik pinte.

T. pallidum je spiralna bakterija, dužine 6–20 µm i promera od 0,10-0,18 µm. Vizuelizuje se metodom bojenja srebrom Fontana – Tribondeau, dok se mikroskopija u tamnom polju najčešće koristi za posmatranje živih treponema. Protoplazmatski cilindar je okružen citoplazmatskom membranom, slojem peptidoglikana i spoljašnjom membranom. Endoflagele su organele slične flagelama, locirane u periplazmatskom prostoru okruženom spoljašnjom membranom, omogućavaju karakteristično kretanje slično vadičepu.

Spoljašnja membrana ne sadrži lipopolisaharid i ima mali broj izloženih transmembranskih proteina. Nedovoljan broj spoljašnjih proteina izloženih imunskom sistemu domaćina je doprineo imenovanju ove spirohete kao „skriveni patogen” (stealth pathogen). Genom *T. pallidum* je cirkularan hromozom koji sadrži 1.138.006 bp i sadrži 1.041 otvoreni okvir čitanja (engl. Open Reading Frame – ORF). Ovaj relativno mali bakterijski genom podržava pretpostavku da ova treponema zavisi od biosintetskih puteva, odnosno makromolekula domaćina.

T. pallidum ne preživljava van sisara kao domaćina, a sposobnost infektivnosti se gubi nakon nekoliko sati ili dana. Ova bakterija pokazuje ograničenu toleranciju na toplotu, osetljivost na kiseonik što utiče na njenu replikaciju *in vivo*, kao i *in vitro*. Za razliku od mnogih nepatogenih treponema, virulentne treponeme, uključujući *T. pallidum*, ne mogu se kultivisati *in vitro*, iako se ograničena deoba može dobiti u kulturi tkiva. Bakterije zadržavaju pokretljivost u visoko obogaćenim i specifično definisanim medijumima do 7 dana na 35°C i do 48 h na 37°C u ugljen dioksidom obogaćenoj podlozi. Bakterije mogu zadržati vijabilnost u tečnom azotu, u organizmu mnogih sisara i smanjenu na temperaturi od -70°C. Zečevi su laboratorijske životinje koje se najčešće koriste za održavanje virulentnih organizama.

Prema tome, uprkos sniženim metaboličkim kapacitetima, osetljivosti na kiseonik i smanjenoj pokretljivosti u sredini koja ima nižu temperaturu od temperature tela, *T. pallidum* poseduje sposobnost da prodre i preživi u mnogim organima i tkivima.

5. Epidemiologija

Sifilis je oboljenje prisutno širom sveta. Incidencija je znatno snižena nakon Drugog svetskog rata sa primenom penicilina, da bi ponovo počela da raste u poslednje tri dekade. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je procenila da se 1999. godine pojavilo 12 miliona novih slučajeva veneričnog sifilisa, posebno u zemljama u razvoju.

Oboljenje se najčešće javlja kod osoba od 25 do 44 godina starosti. Dominiraju muškarci koji upražnjavaju seks sa muškarcima, zatim osobe koje pružaju seksualne usluge u komercijalne svrhe i njihovi klijenti, ali se infekcija javlja i kod heteroseksualaca koji ne pripadaju prethodno navedenim kategorijama.

Broj potvrđenih slučajeva u Evropi za 2008. godinu iznosio je 4,13 na 100.000 stanovnika. Na teritoriji Srbije za 2008. godinu incidencija je iznosila 0,68, odnosno 0,91 za 2009. godinu na 100.000 stanovnika. Prijavljeni slučajevi ne prikazuju realno stanje, kako zbog nepoznatog stepena podregistracije, tako i zbog nedovoljnog prijavljivanja iz privatnog zdravstvenog sektora.

Način prenošenja

Način prenošenja je direktan kontakt sa infektivnim eksudatima iz otvorenih ili skrivenih, vlažnih, ranih lezija kože i sluzokoža; sa telesnim tečnostima i sekretima inficirane osobe u toku seksualnog kontakta. Prenosenje ljubljemem ili maženjem dece koja su u ranoj fazi kongenitalnog sifilisa se retko javlja. Do infekcije fetusa dolazi transplacentarnim putem ili u toku porođaja. Prenosenje putem transfuzije krvi je moguće ukoliko je donor u ranoj fazi oboljenja.

Ljubljenje, upotreba zajedničkih igala, transfuzija i slučajna inokulacija retko se prijavljuje kao put prenošenja. Infekcija kontaktom sa kontaminiranim predmetima je teoretski moguća, ali je

izuzetno retka. Osobe koje neguju pacijente sa infektivnim promenama ukoliko su nezaštićene mogu razviti primarne lezije na rukama.

Period zaraznosti

Osoba je zarazna za vreme prisustva promena na koži i sluzokožama tokom primarnog i sekundarnog sifilisa, kao i pri pojavi mukokutanih recidiva koji se mogu javiti u prve 4 godine latencije.

Kongenitalna transmisija je najverovatnija u toku rane faze infekcije majke, ali do nje može doći tokom celog latentnog perioda. Procenat transmisije je 60–100% za vreme sekundarnog sifilisa i polako pada sa vremenom.

Adekvatna terapija penicilinom obično eliminiše zaraznost u roku od 24 do 48 sati.

Osetljivost i otpornost

Osetljivost je univerzalna. Verovatnoća da će doći do razvoja sifilisa kod osetljive osobe koja je imala nezaštićeni odnos sa osobom koja je obolela od sifilisa se procenjuje na 50%. Ipak, tokom kontrolisanih eksperimenata na volonterima, svi volonteri bez serološkog dokaza da su imali infekciju *T. pallidum* su razvili sifilis. Očigledno, relativna razlika usled varijacija u seksualnom ponašanju i higijenskim navikama, imunskom statusu, veličini inokuluma i drugim faktorima igra važnu ulogu u prenosivosti *T. pallidum*.

Osoba obolela od aktivnog ili latentnog sifilisa ili frambezije izgleda da je otporna na superinfekciju sa *T. pallidum*. Međutim ako se rani sifilis ili frambezija adekvatno leče i infekcija se eliminiše, osoba ponovo postaje potpuno osetljiva. Kongenitalni sifilis izgleda ne stvara imunitet na sifilis.

Magnuson i saradnici su bili u prilici da kod humanih volontera demonstriraju da se imunitet razvija do pojave reinfekcije. Ovakav imunitet se nije pokazao potpunim, ali je postajao stabilniji što se duže odlagao početak terapije. Humoralna antitela su samo delimično zaštitna, zato što se eksperimentalna infekcija može podstaći kod ljudi i životinja kada su ova antitela prisutna. Sa druge strane, granulomatozna lezija (guma), za koju se pretpostavlja da je povezana sa ćelijskim imunitetom, stvara se kada organizam odoleva sifilističnoj reinfekciji. Nelečene osobe obolele od HIV infekcije imaju tendenciju da razviju teži oblik oboljenja. Slično, pothranjeni pacijenti koji takođe imaju deficit celularne imunske funkcije, podložni su razvoju težeg oblika sifilisa.

T. pallidum je razvila mehanizme da napadne odbrambene snage domaćina i da razvije hroničnu infekciju. Predloženi razlozi za ovu pretpostavku uključuju sledeće:

1. Neimunogeni omotač, sličan vosku, kroz koji prominira tek nekoliko proteina
2. Zadržavanje u neimunogenim zonama, kao što je unutrašnje uvo, oko ili centralni nervni sistem CNS

3. Indukcija značajnog povećanja nivoa vrednosti prostaglandina E2
4. Subpopulacija spiroheta koje su otporne na fagocitozu verovatno zbog treponemama podstaknute smanjene produkcije makrofaga.

Studije iz preantibiotske ere pokazuju da 15–40% nelečenih inficiranih osoba razvijaju kasne komplikacije.

Među ženama kod kojih nije lečena rana faza sifilisa 40% trudnoća završava spontanom abortusom, mrtvorodenošću ili perinatalnom smrću. Mortalitet kod nelečenog sifilisa se kreće od 8 do 14%.

6. Patofiziologija sifilisa

Većina informacija o patogenezi sifilisa je dobijena zahvaljujući istraživanjima na životinjama. Nakon istraživanja Magnusona i saradnika na volonterima, izvedenim sredinom prošlog veka, dostupan je ograničen broj informacija o patogenezi bolesti kod ljudi. Takva istraživanja su po današnjim standardima neetična i stoga su naša saznanja bazirana na ispitivanjima životinjskog modela napredovanja bolesti.

T. pallidum penetrira kroz mala oštećenja na koži i sluzokoži. Nekoliko minuta po inokulaciji *T. pallidum* se nalazi u limfnim žlezdama, zatim se nakon nekoliko sati širi prema različitim tkivima. Period inkubacije zavisi od veličine inokuluma, tako da veliki inokulum od 10^7 organizama izaziva pojavu šankra za 5–7 dana.

T. pallidum se vezuje za epitelne ćelije i komponente ekstracelularnog matriksa (ECM) kože i mukoza. Nekoliko proteina *T. pallidum* posreduje u adherenciji. Protein Tp 0155 se vezuje za matriks fibronektina, Tp 0483 se vezuje za solubilnu i matriksnu formu fibronektina. Protein Tp 0136 pokazuje izrazitu reaktivnost sa antitelima iz seruma obolelih od primarnog sifilisa i vezuje se za ECM glikoproteine fibronektin i laminin. Tp0751 se vezuje za laminin, koji je u najvećoj koncentraciji prisutan u baznoj membrani, kao i za fibrinogen, protein koji okružuje bakterije. Tp 0751 razlaže laminin i fibrinogen pomoću Zn zavisne proteazne komponente, što može biti sredstvo pomoću koga se *T. pallidum* širi u okolno tkivo i krvotok.

T. pallidum se replikuje na mestu inicijalne inokulacije svakih 30–33 sati, uzrokujući lokalni inflamatorni odgovor u vidu bezbolnog ulkusa oko 3–6 nedelja nakon inficiranja. U sekundarnom stadijumu *T. pallidum* se širi rotacionim pokretima oko svoje ose pomoću endoflagele, da bi prošla kroz čvrste veze i ušla u perivaskularni prostor. Uprkos imunskom odgovoru koji uklanja *T. pallidum* sa primarne ili sekundarne lezije, treponeme ostaju u mnogim tkivima uzrokujući kasnije kliničke simptome i znake.

Patohistološki nalaz u sva tri stadijuma sifilisa karakteriše vaskulitis sa endarteritisom i periarteritisom, dok se u gumatoznom stadijumu javlja granulomatozna infiltracija.

Kod većine primarnih lezija, epidermis podleže hiperplaziji sa proširenjem i produžavanjem ivica ćelija. Baza ulkusa je prekrivena eksudatom koji sadrži fibrin, nekrotične tkivne fragmente i polimorfonuklearne leukocite. Inflamatorni infiltrat se uočava u dermisu, sa predominantnim limfocitima i plazma ćelijama, a takođe se uočavaju histiociti i polimorfonuklearne ćelije. Perivaskularni prostor je takođe zahvaćen promenama i podrazumeva uvećanje endotelnih ćelija. Bojenje srebrom pokazuje jasno prisustvo spiroheta u dermo-epidermalnim vezama u perivaskularnom prostoru.

Kod sekundarnog sifilisa se uočavaju različite histološke promene, sa limfocitima i plazma ćelijama koje su prisutne u dermisu kod 75 do 100% pacijenata. Bojenje srebrom pokazuje prisustvo treponema u oko 70% pacijenata. Mali krvni sudovi često pokazuju edem endotelnih ćelija. Povremeno se javljaju promene epidermisa, sa egzocitozom, spongiozom, parakeratozom i akantozom. U sekundarnom stadijumu sifilisa infiltrat može postati granulomatozan.

Kod meningitisa, meninge su infiltrirane limfocitima, plazma ćelijama i povremeno polimorfonuklearnim ćelijama, sa ili bez perivaskularnog infiltrata i tromboze krvnih sudova zahvaljujući endarteritisu. Kod meningovaskularnog sifilisa javlja se difuzno zadebljanje sa limfocitnom infiltracijom meninga i perivaskularnog prostora.

Veliki krvni sudovi, kao i krvni sudovi srednje veličine, pokazuju zadebljanje intime, istanjenje medije i fibrozne promene adventicije sa infiltracijom limfocitima i plazma ćelijama. Luminalno suženje vodi u trombozu i ishemične infarkcije okolne moždane mase. Retko se može javiti aneurizma na zahvaćenim krvnim sudovima.

Kada se formira guma u centralnom nervnom sistemu, histološki nalaz pokazuje inflamatorni infiltrat sa limfocitima, plazma ćelijama i multinuklearnim džinovskim ćelijama sa ili bez nekroze.

Histopatološki pregled luetične aneurizme pokazuje invaziju aorte spirohetama. Inflamatorni eksudat sastavljen od limfocita i plazma ćelija se formira u adventiciji. Praćen je obliterativnim endarteritisom krvnih sudova koji su zaduženi za ishranu. Kod uznapredovalih slučajeva se formiraju guma i ožiljak.

Imunski odgovor

Infekcija izaziva snažan humoralni i celularni imunski odgovor. Izlečenje primarnih i sekundarnih manifestacija sifilisa korelira sa razvojem celularnog imunskog odgovora. Uprkos brzom imunskom odgovoru, ukoliko se ne leči, *T. pallidum* preživljava u domaćinu nekoliko dekada i može da izazove oštećenje organa.

T. pallidum ne poseduje lipopolisaharid (LPS), endotoksin koji se nalazi u spoljašnjoj membrani mnogih gram negativnih bakterija. Treponema indukuje produkciju metaloproteinaze-1 (MMP-1) u dermalnim ćelijama što dovodi do prekida kolagena i pomaže treponemi da proдре u tkiva. Virulentni sojevi *T. pallidum* indukuju ekspresiju adhezionih molekula ICAM-1, VCAM-1, i E –

selektin u kulturi endotelijalnih ćelija. Ta aktivacija se dešava i pod uticajem lipoproteina TpN47, ali ne u slučaju nepatogenih treponema (*T. phagedenis*).

Lipoproteini spoljašnje membrane su snažni imunogeni koji aktiviraju urođeni inflamatorni odgovor vezujući se za protein TLR2 (Toll-Like Receptor) na površini makrofaga. U modelu koji je sproveden na dobrovoljcima kojima su inokulisani sintetički lipoproteini TpN17 i TpN47 uočena je ekspresija CD83 molekula i molekula koje su uključene u stimulaciju T ćelija na dendritičnim ćelijama. Lipoproteini se ne vide na površini ćelija sve dok ne dođe do degradacije treponema kada se lipoproteini izlažu TLR2 receptorima. Ovo rezultira sporijim inflamatornim odgovorom, što omogućava rano širenje *T. pallidum* i njeno prodiranje u organe i tkiva pre aktivacije inflamatornog odgovora domaćina.

U svim stadijumima bolesti lezije karakterišu vaskularne promene i lokalni celularni infiltrati. Kod šankra prevladavaju $CD4^+$ T ćelije i makrofagi, a u slučaju promena kod sekundarnog sifilisa $CD8^+$ T ćelije. To je iznenađujuće, jer se smatra da je treponema ekstracelularni patogen. U lezijama koje karakterišu i primarni i sekundarni stadijum registruju se povećana ekspresija citokina IL2 i gama IFN. $CD4^+$ i $CD8^+$ T ćelije produkuju gama IFN i litičke medijatore (granzyme B i perforin) koji su odgovorni za oštećenje tkiva. Porast apoptoze limfocita u perifernoj krvi i $CD4^+$ T ćelija kod pacijenata sa sekundarnim luesom dovodi do nekompletnog uklanjanja spiroheta i omogućava razvoj hronične infekcije.

Humoralni imunski odgovor uključuje stvaranje antitela na širok spektar antigena, uključujući nespecifična antitela (antikardiolipinska antitela) i specifična treponemalna antitela. Prvi odgovor inficiranih osoba podrazumeva stvaranje specifičnih antitreponemalnih antitela IgM klase, koja se mogu detektovati pri kraju druge nedelje infekcije, dok se treponemalna antitela IgG klase javljaju oko četvrte nedelje. Do pojave prvih simptoma većina pacijenata razvije antitela IgM i IgG klase. Na imunski odgovor može uticati lečenje i HIV infekcija. Titar nespecifičnih antitela i antitela IgM klase brzo opadaju posle adekvatne terapije ranog sifilisa, ali specifična antitela se zadržavaju duže vreme.

HIV infekcija može da smanji ili da odloži humoralni imunski odgovor u primarnom stadijumu sifilisa. Prirodan tok sifilisa kod HIV inficiranih može biti izmenjen, često se registruju vrlo visoki titrovi antitela čija vrednost ne pada ni nakon adekvatnog lečenja.

7. Klasifikacija oboljenja

Sifilis se klasifikuje kao stečeni i kongenitalni.

Stečeni sifilis se deli na rani i kasni sifilis.

Rani sifilis: primarni, sekundarni i rani latentni (po definiciji Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control) sifilis stečen za manje od godinu dana, po definiciji SZO (WHO – World Health Organization) stečen za manje od dve godine].

Kasni sifilis: kasni latentni (po ECDC stečen pre više od godinu dana, po WHO stečen pre više od dve godine) i tercijsni sifilis koji uključuje: gumatozne promene, kardiovaskularni i neurosifilis.

Kongenitalni sifilis se deli na rani (javlja se u toku prve dve godine života) i kasni (kasnije u životu).

8. Klinička slika

Inkubacioni period: 10–90 (obično 14–21) dana pre pojave ulkusa koji je karakterističan za primarni sifilis.

Primarni sifilis

Oko tri nedelje po ekspoziciji na mestu ulaska treponeme u organizam javlja se ulcus durum (tvrđi šankr). Primarna lezija je indurirana bezbolna ulceracija sa seroznim eksudatom i praćena je regionalnom limfadenopatijom. Kod muškaraca heteroseksualne orijentacije, primarni ulkus se najčešće javlja na penisu, dok se kod 32 do 36% muškaraca homoseksualne orijentacije primarni šankr javlja u rektumu, analnom kanalu ili usnoj duplji. Kod žena, primarni šankr se javlja na velikim, malim usnama ili cerviksu.

Povremeno primarne lezije mogu biti atipične, češće kod osoba inficiranih HIV-om, multiple, bolne, purulentne, ekstragenitalne ulceracije. Može se javiti i sifilitični balanitis po Follmanu. Nakon 3 do 6 nedelja, čak i bez specifičnog lečenja, ulkus se povlači.

S obzirom da primarna lezija može biti atipična, svaki anogenitalni ulkus se smatra primarnom sifilitičnom lezijom dok se ne dokaže suprotno.

Sekundarni sifilis

Stadijum infekcije koji je posledica diseminacije treponema, javlja se obično u periodu od 2 do 8 nedelja po pojavi šankra. Kliničke manifestacije su vrlo raznovrsne, zahvataju više organa, a od svih simptoma i znakova najčešće se prepoznaju kožne promene. Generalizovan polimorfni osip (makularni u 10%, papularni u 12%, makulo-papularni u 50–70% ili anularno-papularni u 6–14% slučajeva), koji nije praćen svrabom. Kožne promene obično se javljaju na trupu i gornjim ekstremitetima, ružičaste do crvene boje, diskretne makularne lezije 3–10 mm u promeru. Bilo koja površina tela može biti zahvaćena. Ove promene obično traju nekoliko dana do 8 nedelja i često prelazi iz makula u crvene papule, kod malog broja pacijenata progrediraju u pustule. Različite kožne promene mogu biti prisutne u isto vreme, raširene po celom telu, posebno na dlanovima, tabanima koji predstavljaju lokalizaciju koja direktno upućuje na dijagnozu. Kao posledica osipa, na koži mogu zaostati promene u vidu depigmentacija ili hiperpigmentacija. Kada su zahvaćeni folikuli dlake, javlja se alopecija ili istanjenje dlaka na vlasištu i može doći do gubitka obrva i brade. Condylomata lata visoko su infektivne papulozne promene

karakterističnog izgleda (relativno velike i pljosnate papule) i nalaze se u području pregiba ili na mestima dodira kože i sluzokože.

Opšti simptomi sekundarnog sifilisa koji se najčešće javljaju su umor, temperatura nepoznatog porekla, bolovi u dugim kostima, mišićima i zglobovima, generalizovana bezbolna limfadenopatija. Karakteristično je uvećanje kubitarnih limfnih žlezda što može da pomogne u dijagnostici.

Angina syphilitica je deo opšte sistemske reakcije na bolest. Najteži oblik sekundarnog sifilisa je maligni sifilis, kada dolazi do nekrotičnog raspadanja papula, praćenog teškim opštim simptomima. Ovaj oblik je vezan prvenstveno za pacijente koji su iz bilo kog razloga imunodeficijentni.

Zahvaćenost centralnog nervnog sistema se javlja u oko 40% pacijenata. Glavobolja i meningizam su česti, porast limfocita i koncentracije proteina u likvoru se javlja u 8–40% pacijenata. Akutni aseptični meningitis se javlja kod 1–2% obolelih. Kranijalni nervi, posebno II–VIII mogu biti zahvaćeni. Poremećaji vida, gubitak sluha, tinitus, slabost facijalisa su najčešće manifestacije. Uveitis anterior je blag i asimptomatski, javlja se u 5–10% pacijenata sa sekundarnim sifilisom, posebno kod HIV inficiranih pacijenata. Okularni sifilis se može javiti kao forma ranog neurosifilisa, kao komplikacija ranog sifilisa, ali se može javiti i u kasnom sifilisu.

T. pallidum je pronađena u bioptatu jetre kod pacijenata obolelih od sekundarnog sifilisa, dok glomerulonefritis nastaje kao rezultat stvaranja antigenskih kompleksa imunoglobulina i treponema koji se talože u glomerulima i stvaraju oštećenje bubrega. Proteinurija je obično prisutna, može se razviti akutni nefrotički sindrom, retko hemoragični glomerulonefritis. Sinovitis, osteitis i periosteitis se takođe mogu pojaviti, praćeni karakterističnim noćnim bolom koji se pogoršava na toplotu.

Diferencijalna dijagnostika sekundarnog sifilisa je veoma široka, zbog čega je sifilis i dobio nadimak „veliki imitator”.

Latentni sifilis

Ovu fazu bolesti karakteriše pozitivan rezultat treponemalnih testova za sifilis bez kliničkih manifestacija oboljenja, normalni nalazi u likvoru i normalan rendgenski snimak pluća. U prve četiri godine latentnog sifilisa (rani latentni sifilis) može doći do reaktivacije oboljenja, koja se javlja u oko 90% slučajeva u prvoj godini, najčešće u obliku mukokutanih lezija. U ovom periodu pacijent se smatra infektivnim.

U kasnom latentnom sifilisu osoba koja je imunokompetentna je otporna na reinfekciju i ne dolazi do reaktivacije oboljenja. Trudnice sa kasnim latentnim sifilisom mogu inficirati plod. Takođe se smatra da se infekcija ponekada može preneti putem transfuzije krvi uzete od osobe koja je u ovoj fazi oboljenja.

Kasni sifilis

Tokom latentne faze, spirohete mogu povremeno da cirkulišu u krvi, iako se sa protokom vremena ova pojava ređe dešava. Kao rezultat toga skoro svi organi mogu biti zahvaćeni.

Tercijarni sifilis predstavlja sporo napredujuću, inflamatornu bolest, koja može zahvatiti bilo koji organ i klinički se manifestovati 5 do 30 ili više godina posle inicijalne infekcije. Velika prospektivna kohortna studija praćena kod nelečenih pacijenata sa infekcijom *T. pallidum* u toku pre-antibiotske ere, pokazala je da se simptomatski kasni sifilis može razviti u oko jedne trećine inficiranih. On se deli na: gumatozni, neurosifilis i kardiovaskularni sifilis. Sva tri oblika tercijarnog sifilisa mogu biti udruženi kod obolele osobe. Ponekad se može ispoljiti i luetični osteitis.

Kliničke manifestacije kasnog sifilisa su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Kliničke manifestacije kasnog sifilisa

	Vreme posle infekcije	Simptomi i znakovi
Neurosifilis <i>Asimptomatski</i>	<i>Rani/kasni</i>	<i>Jedna ili više nepravilnosti u likvoru (pleocitoza, povišena koncentracija proteina, smanjena koncentracija glukoze ili pozitivan netreponemalni test) bez znakova i simptoma.</i>
<i>Meningovaskularni</i>	<i>2–7 godina</i>	<i>Hemiplegija ili hemipareza Epi napadi - Generalizovani - Fokalni Afazija</i>
<i>Parenhimatozni</i> <i>Generalizovana pareza</i>	<i>10–20 godina</i>	<i>Poremećaji ličnosti, afekta, sensorijuma, intelekta, uvida i procenjivanja Pojaćani refleksi Poremećaji govora Argyl Robertsonova pupila Atrofija optičkog nerva</i>
<i>Tabes dorsalis</i>	<i>15–25 godina</i>	<i>Probadajući ili sevajući bolovi u donjem delu leđa ili nogu Ataksija Impotencija Poremećaji bešike Inkontinencija fecesa Periferna neuropatija</i>

		<i>Rombergov znak Zahvaćenost kranijalnih nerava (II–VII)</i>
Kardiovaskularni sifilis	<i>10–30 godina</i>	<i>Aortitis (obično ascendentni), aortna regurgitacija, aneurizma, koronarna ostijalna stenoza, oštećenje srca</i>
Gumatozni sifilis	<i>1–46 godina</i>	<i>Inflamatorne granulomatozne destruktivne lezije koje se mogu javiti u bilo kom organu ali najčešće zahvataju kosti i kožu</i>

Kongenitalni sifilis

Kongenitalni sifilis nastaje kao rezultat hematogene diseminacije, sa nelečene ili neadekvatno lečene trudnice na fetus, transplacentarnim putem ili kontaktom novorođenčeta sa genitalnim lezijama majke prilikom prolaza kroz porođajni kanal. Sifilis može značajno komplikovati trudnoću i dovesti do spontanog pobačaja, mrtvorodenosti, neimunskog hidropsa, intrauterinog zaostajanja u razvoju i perinatalne smrti, kao i do ozbiljnih sekvela kod živorođene dece. Duskora se smatralo da infekcija može da se prenese na fetus star 18 nedelja. Danas je dokazano reakcijom lančane polimerizacije (PCR-Polymerase Chain Reaction), bojenjem imunofluorescentnim bojama i srebrom da se *T. pallidum* može naći u fetusu još od devete nedelje.

Transmisija *T. pallidum* sa majke na dete može da se javi u bilo koje vreme tokom trudnoće ili u bilo kom kliničkom stadijumu bolesti majke. Procenat vertikalne transmisije iznosi 60–100% u toku sekundarnog sifilisa i vremenom polako opada.

Trudnice sa sifilismom koje nisu lečene imaju 30% verovatnoće da rode mrtvorodeno dete, 10% da dete umre po rođenju i 40% da se rodi mentalno oštećeno dete. Samo 20% nelečenih trudnica će roditi zdravu decu. Infekcija kod novorođenčadi može biti asimptomatska (75% bez simptoma na rođenju), sa blagom kliničkom slikom ili kao multisistemsko oboljenje.

Kongenitalni sifilis je podeljen na: rani, kliničke manifestacije se javljaju u prve dve godine života i kasni, nakon ovog perioda.

Rani kongenitalni sifilis

Prvi simptomi se obično javljaju tokom prva tri meseca života, najčešće od 2. do 10. nedelje po rođenju i kod 50% novorođenčadi to je rinitis praćen „unjavim plačem, plač kroz nos”. Nastaje usled ulaska *T. pallidum* u nazalnu mukozu, prouzrokujući perzistentan rinitis sa beličastim sekretom i sukrvicom. Treponeme mogu kolonizovati kosti i hrskavicu nosa i nepca, što vodi ka gumatoznoj destrukciji kasnije u životu.

Praćen je difuznim, makulopapularnim osipom sa deskvamacijom koji se javlja i na stopalima i na dlanovima. Za razliku od stečenog sifilisa, kod odraslih može se razviti vezikularni osip i bule. Osteohondritis dugih kostiju može dovesti do bolova i smanjenja pokretljivosti gornjih i donjih ekstremiteta (Parotova pseudoparaliza).

Infekcija jetre je praćena splenomegalijom, anemijom, trombocitopenijom i žuticom. Ostali znaci infekcije mogu biti manifestacije od strane CNS, nefrotski sindrom, condylomata lata, neuhranjenost.

Klinički sindrom kongenitalnog sifilisa trebalo bi da se dijagnostikuje pažljivim epidemiološkim ispitivanjem majke, kliničkim i laboratorijskim nalazima majke i deteta.

Kasni kongenitalni sifilis

Klinički sindrom kasnog sifilisa se javlja posle druge godine života, a može i godinama posle infekcije. Prilikom postavljanja dijagnoze treba misliti i na seksualno zlostavljanje dece.

Manifestacije kasnog kongenitalnog sifilisa se mogu podeliti na malformacije ili *stigma* i aktivne patološke procese i javljaju se kao: intersticijalni keratitis (5–20 godina starosti); gluvoća kao posledica oštećenja VIII kranijalnog nerva (10–40 godina starosti); centralno urezani klinasti sekutići, sivkasti, široko razmaknuti (Hutchinsonovi zubi); molari koji podsećaju na plod duda; deformitet tibije u vidu sablje; sedlast nos; izbočenje frontalne kosti; rekurentna artropatija sa bilateralnim otokom kolena (Cluttonovi zglobovi); perioralne papule, ragade; kratka maksila; izbočena mandibula; visok palatinalni luk; sternoklavikularno proširenje (Higoumenakis-ov znak); izražene lopatice; paroksizmalna hladna hemoglobinurija; zahvaćenost CNS ili prisustvo guma.

Ostala stanja

Mrtvorodenost zbog sifilisa se odnosi na smrt fetusa, posle 20. nedelje trudnoće ili težine 500 g ili više, ukoliko majka ima nelečeni ili neadekvatno lečeni sifilis.

Pobačaj zbog sifilisa se odnosi na bilo koji pobačaj posle 20. nedelje trudnoće ili težina bebe od 500 g ili više, ukoliko majka ima nelečeni ili neadekvatno lečeni sifilis.*

*Neadekvatnim lečenjem se smatra nepenicilinska terapija ili penicilin primenjen < 30 dana pre porođaja.

9. Dijagnostika sifilisa

Interpretacija serologije sifilisa je često komplikovana, te stoga bi trebalo da se radi timski. Starost pacijenta, klinički status, istorija bolesti, podatak o prethodnom lečenju i prethodni serološki rezultati su veoma važni u proceni.

U okviru anamneze i kliničkog pregleda je potrebno ispitati:

- Simptome i znakove ranog sifilisa (pregled genitalija, kože, mukoznih površina i limfnih čvorova)
- Podatke o prethodnom lečenju (vreme lečenja, dokaz o postavljenoj dijagnozi, dokaz o primljenoj terapiji, promena titra pri testiranju netreponemalnim testovima)
- Kod kasnog i kongenitalnog sifilisa moraju se sprovesti detaljni klinički pregledi. Ovakav pregled uključuje pregled kože i mukoznih površina, limfnih čvorova, kardiovaskularnog i nervnog sistema
- Moguće komplikacije sifilisa (pobačaji, mrtvorodenost)
- Donacije krvi i dokaz o antenatalnom skriningu
- Ostale treponemalne infekcije i podatak o boravku u zemljama gde su ova oboljenja prisutna.

Laboratorijska dijagnostika

Obuhvata metode direktne i indirektne detekcije *T. pallidum*.

Uzorci

Za direktan pregled se koriste eksudati iz lezija koje se javljaju u primarnom, sekundarnom ili ranom kongenitalnom sifilisu. Lezije se očiste destilovanom vodom ili fiziološkim rastvorom (bez baktericidnih dodataka) pre nego što se uzme uzorak. Trebalo bi da se sakupi čista serozna tečnost bez eritrocita, tkivnog detritusa i drugih mikroorganizama, što zahteva nežnu abraziju lezija da bi se pojavio čist, serozan fluid.

Za izvođenje mikroskopije u tamnom polju, tečnost bi trebalo sakupiti na pločici i pregledati unutar 20 minuta.

Serum je uzorak izbora za detekciju antitela na *T. pallidum*. Plazma se može koristiti samo za izvođenje netreponemalnih testova. Uzorci koji su hemolizirani, zamućeni, kontaminirani bakterijama ili sadrže bilo kakve čestice su neprihvatljivi za upotrebu. Punu krv bi trebalo transportovati na adekvatan način da bi se sprečila hemoliza.

Pregled likvora se vrši u kongenitalnom i tercijarnom stadijumu sifilisa, kao i ukoliko su prisutni neurološki simptomi. Likvor kontaminiran krvlju ne treba koristiti zbog mogućnosti pojave lažno pozitivnih rezultata.

Direktna detekcija *T. pallidum*

1. Mikroskopija u tamnom polju:

- Treba da bude izvedena od strane iskusnog lekara
- Ukoliko je rezultat mikroskopiranja negativan, ponoviti mikroskopiranje tri puta uzastopno
- Ova metoda je manje pouzdana za pregled rektalnih (nepenilnih) genitalnih lezija i oralnih lezija zbog prisustva komensalnih treponema.

2. Reakcija lančane polimerizacije (PCR):

- Može da se primeni na uzorcima uzetim sa oralnih ili drugih lezija gde se očekuje kontaminacija komensalnim treponemama
- Ova metoda ne može biti zamena mikroskopiji u tamnom polju zbog dužine čekanja na rezultat i ograničene dostupnosti
- U izvesnim slučajevima PCR može biti od pomoći u dijagnostici u kasnom i kongenitalnom sifilisu, dokazivanjem *T. pallidum* u tkivnim uzorcima, bistrim tečnostima i likvoru, ali ne pravi razliku između živih i mrtvih mikroorganizama.

3. Direktna imunoflorescencija sa obeleženim monoklonskim antitelima:

- Može se koristiti, ali ograničena dostupnost reagensima ograničava upotrebu testa.

Izolacija *T. pallidum*

S obzirom da se *T. pallidum* ne može kultivisati u veštačkom medijumu, inokulacija u laboratorijske životinje (primati, testisi zeca) jedini je način trenutno dostupan za izolaciju ovih organizama. Najviše se radilo na izolaciji sa zečevima. Broj organizama iz humane lezije koji osigurava prenos i razmnožavanje u testisima zeca iznosi 4 do 10 spiroheta. Uspeh u održavanju *T. pallidum* u kulturi tkiva je ograničen.

Indirektna detekcija *T. pallidum* ili serološka dijagnostika

Rutinsko serološko testiranje na sifilis bi trebalo da se sprovodi kod:

- Trudnica
- Dobrovoljnih davalaca krvi
- Pacijenata koji imaju novodijagnostikovanu seksualno prenosivu infekciju
- Osoba koje imaju HIV infekciju, hepatitis B, hepatitis C
- Osoba sa sumnjom da boluju od ranog neurosifilisa (npr. neobjašnjiv iznenadan gubitak vida, sluha ili meningitis)
- Osoba sa seksualnim navikama koje ih dovode u rizik (osobe koje su promenile veći broj partnera, seksualni radnici, muškaraca homoseksualne orijentacije)

- Seksualnih partnera osoba koje su u visokom riziku da imaju seksualno prenosivu infekciju
- Osoba koje potiču sa područja sa visokom prevalencijom sifilisa ili su bile u kontaktu sa takvim osobama.

Serološki testovi

Netreponemalni ili nespecifični testovi

Testovi sadrže antigen u alkoholnom rastvoru sa određenom količinom kardiolipina, holesterola i prečišćenog lecitina. Netreponemalni (reagin) testovi detektuju IgM i IgG antitela na lipoidni materijal oslobođen iz oštećenih ćelija domaćina i iz treponema.

Netreponemalni testovi koji se koriste u dijagnostici sifilisa:

- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)
- RPR (Rapid Plasma Reagin)
- USR (Unheated Serum Reagin)
- TRUST (Toluidin Red Unheated Serum Test)

Prednosti:

- Dobri za praćenje efikasnosti lečenja, indikatori reinfekcije
- VDRL za testiranje likvora

Nedostaci:

- Lažno pozitivni rezultati
- Lažna negativnost 20–25% u ranoj fazi oboljenja i oko 30% u kasnoj fazi
- Reakcija prozone se javlja u 1–2% slučajeva sekundarnog sifilisa (lažno negativni nalaz koji se javlja pri testiranju nerazblaženog seruma)
- Serofast pacijenti – adekvatno lečeni pacijenti sa niskim titrom antitela u netreponemalnim testovima koji se dugo održava.

Pri ispitivanju seruma sa netreponemalnim testovima treba imati na umu fenomen prozone, stoga testiranje treba uraditi i na uzorku razređenog seruma.

Treponemalni ili specifični testovi

U ovim testovima antigen je *T. pallidum* subspecies *pallidum* (Nichols-onov soj), pripremljen direktno ili kao bakterijski rekombinantni antigen.

Treponemalni testovi se mogu koristiti kao skrining testovi, u populacijama sa niskom prevalencijom sifilisa, u dijagnostičke svrhe ukoliko su netreponemalni testovi negativni. Kod obolelih od sifilisa mogu ostati reaktivni godinama bez obzira na primenjenu terapiju. Titar antitela određen treponemalnim testovima ne korelira sa aktivnošću bolesti.

IgM antitela se mogu detektovati tokom kraja druge nedelje od infekcije, dok se IgG antitela registruju u toku četvrte ili pete nedelje. Period od inficiranja do pojave antitela IgM klase može trajati 1–2 nedelje i naziva se imunološki prozor.

Kao i kod netreponemalnih testova mogu se javiti lažno pozitivni rezultati pri testiranju. Ipak, u odsustvu imunosupresije, nereaktivni treponemalni testovi ne ukazuju na prošlu ili sadašnju infekciju.

Prednosti:

- Potvrda infekcije sa *T. pallidum*

Nedostaci:

- Unakrsna reaktivnost sa neveneričnim treponemama
- Nisu upotrebljivi za praćenje efikasnosti lečenja, reinfekciju

Treponemalni testovi koji se koriste u dijagnostici sifilisa:

- TPHA, *T. pallidum* hemaglutinacioni test (*T. pallidum* Haemagglutination Assay) ili MHA-TP (Micro-Haemagglutination Assay for antibodies to *T. pallidum*) daje manji broj lažno pozitivnih reakcija od FTA
- TP-PA (*T. pallidum* Particle Agglutination) slična osetljivost i specifičnost kao TPHA, FTA-abs
- FTA-abs (Fluorescent Treponemal Antibody absorption) test indirektne imunofluorescence.
- EIA (Enzyme Immunoassay), treponemalni enzimski imunoesej.

Danas većina testova koristi rekombinantne antigene i detektuje ukupna antitreponemalna antitela (IgM i IgG klase).

Hemiluminiscentni imunoesej ili hemiluminiscentno imuno-određivanje (Chemiluminescent Immunoassay – CLIA) nove generacije ima istu ulogu u dijagnostici kao i EIA. Park i autori su izveli retrospektivnu analizu rezultata seroloških testiranja sprovedenih na 21.623 seruma (Kaiser Permanente Northern California baza podataka). Nakon inicijalnih ispitivanja sa CLIA testovima, 439 seruma (2%) je bilo pozitivno, ukazujući na populaciju sa niskom prevalencijom sifilisa. RPR testovi su bili negativni u 255 ispitivanih uzoraka (58% slučajeva). Svi serumi su tada testirani TPPA testom, 71 (28%) je bio negativan, što ukazuje da 16% (71 od 439) pozitivnih rezultata u CLIA testovima nisu bili potvrđeni VDRL ili TPPA testom. Da bi se shvatilo zašto niti VDRL ni TPPA testovi ne mogu da potvrde rezultate testiranja CLIA, istraživači su pregledali kartone pacijenata radi evidencije prethodno lečenog sifilisa, pozitivnosti na virus HIV-a i ostale faktore rizika za obolevanje od sifilisa. Nakon analize podataka autori su zaključili da lažno pozitivni rezultati pri testiranju CLIA testovima nisu retki u populaciji sa niskom prevalencijom, zauzimajući stav da su potvrđni testovi zajedno sa kliničkom slikom i rizičnim ponašanjem važni u interpretaciji rezultata.

T. pallidum imobilizacioni test (TPI) je primarno od istorijskog značaja i danas se retko koristi. On određuje sposobnost antitela i komplementa da imobilizuju žive treponeme, što se vidi pod mikroskopom u tamnom polju. S obzirom da zahteva održavanje soja *T. pallidum* u zečevima, on je skup, dugo traje i teško se izvodi.

Brzi testovi

Danas su dostupni brzi specifični treponemalni testovi (10–30 minuta). Iako se neki od testova izvode na pločicama, većina koristi poseban format uz upotrebu rekombinantnih antigena i ekvivalentni su starijoj generaciji specifičnih treponemalnih testova. Oni ne zahtevaju opremu i hladni lanac, što ih čini posebno korisnim za izvođenje na terenu. Uzorci na kojima se sprovodi testiranje su krv, serum ili plazma, zavisno od proizvođača u količini od 10 do 15 µl. Generalno, ovi testovi su tačni, ali ne mogu napraviti razliku između aktivne i pasivne infekcije.

Treponemalni testovi za detekciju IgM i IgG antitela:

- Specifični testovi za detekciju antitela IgM klase na *T. pallidum*: 19S-IgM-FTA-abs test, IgM-imunoblot, IgM EIA
- Specifični testovi za detekciju antitela IgG klase na *T. pallidum*: IgG-imunoblot, koji je namenjen razdvajanju stvarno pozitivnih od lažno pozitivnih rezultata testiranja urađenih sa drugim treponemalnim testovima

Prvostepeno ili skrining testiranje

- Preporučuje se specifičan treponemalni test za skrining: EIA ili TPPA ili TPHA
- Specifičan test za detekciju IgM antitela na *T. pallidum* se preporučuje pri sumnji na primarni sifilis i/ili kada se testiranje ponavlja za 1–2 nedelje kasnije
- Brzi treponemalni testovi se mogu koristiti u određenim situacijama (epidemiološka istraživanja, primarna zdravstvena zaštita, lokacije gde nije dostupno laboratorijsko testiranje), ali se pozitivni rezultati moraju serološki potvrditi. Brzi testovi se koriste u zemljama sa visokom prevalencijom sifilisa u populaciji (zemlje trećeg sveta i istočnog bloka)
- VDRL/RPR se ne preporučuju kao primarni skrining test. Navedeni testovi se mogu koristiti za brzu detekciju simptomatskog ranog sifilisa kod pacijenata u riziku (uz standardni treponemalni skrining test). Treba imati na umu fenomen prozone, stoga testiranje treba uraditi i na uzorku razređenog seruma.

Potvrдно testiranje

Primenjuje se na uzorcima kod kojih je rezultat prvostepenog testiranja pozitivan:

- Koristi se specifičan test, baziran na treponemalnim antigenima, druge vrste od testa koji je korišćen u skrining testiranju: TPPA ili TPHA ukoliko je EIA korišćena kao skrining, odnosno EIA ako su TPPA ili TPHA korišćeni za prvostepeno testiranje. Ukoliko su TPPA, TPHA pozitivni mogu se uraditi i kvantitativno.
- IgG imunoblot baziran na rekombinantnim antigenima specifičnim za *T. pallidum* se preporučuje kao dodatni potvrđni test u slučajevima kada pozitivan EIA skrining test nije potvrđen sa TPPA ili TPHA, odnosno pozitivni TPPA ili TPHA skrining testovi nisu potvrđeni sa EIA testom.

FTA-abs test se ne preporučuje kao standardni konfirmatorni test, zbog subjektivnosti pri čitanju rezultata. Može se koristiti u visoko specijalizovanim laboratorijama gde se potvrdno testiranje radi u velikom broju i obezbeđena je sigurnost u kvalitet i reproducibilnost reagenasa.

- Pozitivan rezultat testiranja treba uvek potvrditi na novom uzorku krvi.

Testiranje za praćenje serološke aktivnosti sifilisa

- Preporučuje se da se uradi kvantitativni RPR ili VDRL kada je potvrdni test pozitivan. Titar $\geq 1:32$ se retko zadržava nakon adekvatnog lečenja. Titar $< 1:32$ ili negativan RPR/VDRL ne isključuju aktivnu infekciju, mada je aktivna treponemalna infekcija sa negativnim RPR/VDRL testom malo verovatna, pogotovo u ranom sifilisu u odnosu na kasni sifilis.
- Specifičan treponemalni test za određivanje IgM antitela se preporučuje ako je potvrdni test pozitivan, a RPR/VDRL negativan kod pacijenata čiji klinički znakovi upućuju na sifilis. U tom slučaju pozitivan anti-treponemalni IgM test ukazuje na aktivnu infekciju. Negativan rezultat treponemalnog testa za detekciju IgM antitela ne isključuje aktivnu infekciju posebno u kasnom sifilisu.

Testiranje za praćenje efikasnosti lečenja

- Kvantitativan RPR/VDRL test se preporučuje za praćenje serološkog odgovora na terapiju. Treba koristiti istu vrstu testa u istoj laboratoriji (VDRL ili RPR). Titar određen na dan početka terapije je titar od koga se određuje pad titra.
- Specifičan antitreponemalni IgM EIA može biti od pomoći u slučajevima gde je RPR/VDRL test negativan.

Laboratorijski lažno negativni rezultati testiranja na sifilis

- Lažno negativni rezultati skrining testiranja se mogu javiti u periodu od 2 do 4 nedelje po inficiranju (imunološki prozor) do pojave koncentracije antitela koja se može otkriti testom.
- U sekundarnom, ranom latentnom i neurosifilisu mogu se pojaviti lažno negativni rezultati u VDRL/RPR testu zbog fenomena prozone koji se javlja pri testiranju nerazblaženih seruma.

Fenomen „prozona” se javlja u do 2% pacijenata sa sekundarnim sifilisom.

- Lažno negativni rezultati u RPR/VDRL testu se mogu javiti i u kasnom sifilisu zbog pada koncentracije antikardiolipinskih antitela. Osetljivost ovih testova pada na 60–75%.

- Povremeno negativni rezultati serološkog testiranja se mogu pojaviti za vreme sekundarnog sifilisa. Pri naknadnom testiranju dolazi do pozitivnosti.

Laboratorijski lažno pozitivni rezultati testiranja na sifilis

Povremeno se javljaju lažno pozitivne reakcije u bilo kojoj vrsti testa koji se koristi u dijagnostici sifilisa. Uopšteno govoreći, lažno pozitivne reakcije se češće javljaju u slučajevima autoimunskih oboljenja, HIV infekcije, trudnoće i intravenskih narkomana.

Na primer, akutni ili prolazni lažno pozitivni rezultati u netreponemalnim testovima se mogu javiti kada postoji jak imunski stimulans (akutna bakterijska ili virusna infekcija, vakcinacija, i.v. upotreba droge, nelečena HIV infekcija). Pozitivna reakcija u ovim testovima koja traje mesecima povezuje se sa kontinuiranom parenteralnom upotrebom narkotika, sa autoimunskim oboljenjima ili oboljenjima vezivnog tkiva (posebno sistemski lupus eritematodes), sa starenjem (kod 10% osoba starijih od 70 godina), javlja se kod hipergamaglobulinemijskog statusa, i kod nelečenih ili slabo kontrolisanih HIV koinfekcija. Lažno pozitivni netreponemalni reaginski testovi mogu biti povezani sa ostalim faktorima iz seruma, koji se često javljaju kod autoimunskih oboljenja, kao antinuklearna, antitiroidna ili antimitohondrijalna antitela, reumatoidni faktori i krioglobulini.

Biološki lažno pozitivne reakcije se mogu podeliti na akutne (< 6 meseci) ili hronične (> 6 meseci).

Akutni biološki razlozi za pojavu lažno pozitivnog VDRL/ RPR testa:

- Febrilna stanja
- Trudnoća
- Imunizacija
- Akutni infarkt miokarda

Hronični biološki razlozi za pojavu lažno pozitivnog VDRL/RPR testa:

- Autoimunska oboljenja
- Hronična oboljenja jetre (hronični hepatitis B i C, itd.)
- Lepra
- Trudnoća
- Starost
- Malignitet
- Neuhranjenost
- Narkomanija

Ostale spirohetalne bolesti, kao povratna groznica (*Borrelia spp.*), nevenerične treponematoze (frambezija, endemski sifilis, pinta), leptospiroza ili groznica pacovskog ujeda (*Spirillum minus*), takođe daju pozitivne rezultate netreponemalnih i treponemalnih testova. Infekcija *Borrelia*

burgdorferi može dati pozitivne rezultate FTA-ABS testova, ali retko daje pozitivnost u netreponemalnim testovima (VDRL ili RPR).

FTA-abs test daje povremeno lažno pozitivne reakcije kod obolelih od autoimunskih oboljenja.

Lažno pozitivne reakcije pri testiranju sa TPH testom se javljaju u 1% populacije.

Ukoliko anamnestički podaci i klinička slika ne ukazuju na sifilis, a rezultat anti-treponemalnog IgM testa je pozitivan, sa perzistentnom ili prolaznom reaktivnošću na pojedine treponemalne antigene, test se smatra lažno pozitivnim.

IgG imunoblot test koji detektuje specifična antitela na *T. pallidum* može diferencirati lažno pozitivne od stvarno pozitivnih rezultata testiranja.

Laboratorijska dijagnostika za potvrdu ili isključivanje sumnje na neurosifilis

Lumbalna punkcija u svrhu analize likvora je indikovana kod pacijenata sa pozitivnom serologijom na sifilis i:

- Klinički neurološki simptomi koji mogu biti izazvani neurosifilisom
- Klinički okularni simptomi koji mogu biti uzrokovani okularnim sifilisom*
- Klinički aurikularni simptomi koji mogu biti izazvani sifilitičnim otitisom*
- HIV infekcija, posebno kada je broj CD4 limfociti $<350/\mu\text{L}$ i/ili titar RPR testa u serumu $>1:32^{**}$

* nije obavezno u odsustvu neuroloških simptoma, ukoliko je primenjena terapija za neurosifilis u vidu i.v. datog penicilina.

** nije obavezno, ali ukazuje na kasni latentni sifilis ili sifilis nepoznatog trajanja ili u slučaju izostanka terapijskog efekta.

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze neurosifilisa testiranjem likvora

TPHA/ TPPA i/ ili FTA-abs test pozitivan,

i

Uvećan broj mononuklearnih ćelija ($>5-10/\text{mm}^3$)

ili

Pozitivan VDRL/RPR

- Nema specifičnog testa ili kliničkih znakova sa kojima se postavlja dijagnoza neurosifilisa, već se ona bazira na kliničkoj slici i rezultatima gore navedenih testiranja.
- Druga razmatranja:
 - Broj mononuklearnih ćelija u likvoru može biti normalan u slučaju neurosifilisa, posebno kod parenhimatoznog neurosifilisa (tabes dorsalis, generalizovana pareza)

- VDRL test u likvoru može biti negativan kod neurosifilisa
- Pozitivan TPHA/TPPA ili FTA-abs u likvoru ne potvrđuje dijagnozu neurosifilisa, ali negativan treponemalni test isključuje neurosifilis
- Kriterijumi prethodno istaknuti ne moraju biti validni u slučaju HIV pozitivnih pacijenata
- TPHA indeks definisan od strane Luger i Schmidt 2000 (TPHA indeks Vienna 2000) koriste pojedini specijalisti u dijagnostici neurosifilisa. Utvrđeno je da TPHA indeks ima veću osetljivost od VDRL testa za likvor. TPHA indeks = TPHA likvora/odnos nivoa albumina (albumin u likvoru x 10³/albumin seruma) uzima u obzir oštećenje hematoencefalne barijere i osetljiviji je nego VDRL u likvoru, zadržavajući i visoku specifičnost. TPHA indeks >70 i titar TPHA testa >320 u likvoru su najpouzdaniji u postavljanju dijagnoze neurosifilisa.
- Slučaj neurosifilisa je malo verovatan kada je titar TPHA u likvoru <320 ili titar TPHA u serumu <640.
- IgG indeks je indikator intratekalne produkcije IgG antitela, mnogo je informativniji od nivoa proteina u likvoru; ako je pozitivan TPHA indeks Vienna 2000 može ukazivati na produkciju IgG antitela na *T. pallidum*.

Skrining test za isključivanje asimptomatskog kardiovaskularnog sifilisa

- Rendgenski snimak pluća

Ispitivanje u pravcu okularnog sifilisa

Svakog pacijenta sa iznenadnim neobjašnjivim gubitkom vida treba testirati na sifilis. Uveitis može biti jedini simptom ranog neurosifilisa i ako se adekvatno i na vreme leči ne dolazi do permanentnog gubitka vida. Očni pregled može da pomogne u diferenciranju stečenog od kongenitalnog okularnog sifilisa (intersticijalnog keratitisa) u slučajevima gde se ne zna koliko traje latentna infekcija.

Ispitivanje u pravcu aurikularnog sifilisa

Svaki pacijent sa iznenadnim neobjašnjivim gubitkom sluha treba se testirati na sifilis. Otitis može biti jedini simptom ranog neurosifilisa.

10. Lečenje sifilisa

Svi pacijenti sa sifilisom treba da prođu sve preglede u pravcu seksualno prenosivih infekcija. Svakog pacijenta treba testirati na HIV, HCV i u pravcu HBV infekcije i ukoliko je neophodno vakcinisati ih.

Opšte preporuke

- Pacijentima se savetuje da se uzdrže od bilo kakvog seksualnog kontakta dok lezije ranog sifilisa nisu kompletno izlečene ili do rezultata serološkog testiranja kojima se prati efikasnost lečenja.
- Odgovarajućim doziranjem se postiže treponemicidni nivo antibiotika u serumu, u slučaju neurosifilisa i u likvoru.
Nivo penicilina koji je veći od 0,018 mg/L se smatra treponemicidnim, ali on je daleko niži od maksimalne efektivne koncentracije *in vitro* koja iznosi 0,36 mg/L, prema tome viša koncentracija se preporučuje zbog brže eliminacije treponema.
- U ranom sifilisu vreme održavanja treponemicidnog nivoa antibiotika je 7–10 dana, jer pokriva vreme deobe spiroheta koje iznosi 30–33 h. Vreme produžavanja terapije je neophodno s obzirom na dužinu trajanja infekcije, verovatno zbog sporije deobe treponema u kasnom sifilisu. Treponeme mogu perzistirati i nakon uspešnog lečenja, značaj ove pojave nije poznat.
- Dugo delujući ili depo preparati penicilina kao što je benzatin penicilin u dozi od 2 do 4 miliona jedinica obezbeđuje treponemicidnu koncentraciju penicilina u trajanju od 3 do 4 nedelje (21–23 dana). Uz parenteralnu primenu prokain penicilina koja u ranom sifilisu traje 10–14 dana, a u kasnom 10–21 dan obezbeđuje se siguran tretman.
Nedostaju dobro vođene kliničke studije o optimalnoj dozi, trajanju terapije i vremenskoj efikasnosti antibiotika.
- Preporuke za kasni sifilis su bazirane na laboratorijskim razmatranjima, biološkoj verovatnoći, ekspertskim mišljenjima, kliničkim studijama slučajeva i kliničkim iskustvima.
- Parenteralna primena penicilina ima prednost u odnosu na oralnu jer se može nadgledati i zbog biološke raspoloživosti leka.
Oralna upotreba fenoksimetilpenicilina je moguća opcija. Amoksicilin primenjen oralno u kombinaciji sa probenecidom može biti efikasan i rezultira treponemicidnom koncentracijom u likvoru.
- Od nepenicilinskih antibiotika koriste se tetraciklini, najviše se upotrebljava doksiciklin koji prolazi hematoencefalnu barijeru. Eritromicin je manje efikasan, ne prolazi dovoljno hematoencefalnu i placentalnu barijeru. Ceftriakson u velikoj koncentraciji prolazi hematoencefalnu barijeru, kao i doksiciklin može da bude alternativa u lečenju ranog sifilisa kod osoba koje su alergične na penicilin, ali istorija penicilinske anafilaktične reakcije je apsolutna kontraindikacija za primenu ceftriaksona.

- Azitromicin pokazuje dobru antitreponemalnu aktivnost u slučaju ranog sifilisa. Zabeleženi su i izostanci terapijskog efekta koji su povezani sa rezistencijom kod pojedinih sojeva *T. pallidum*.
- Imunski odgovor domaćina je veoma važan, oko 60% nelečenih osoba tokom života ne razvije kasne komplikacije oboljenja. Parenteralna primena benzatin penicilina, kao i prokain penicilina ne omogućava treponemicidnu koncentraciju u likvoru, ali prevalencija kasnog sifilisa, uključujući i neurosifilis je niska, što sve potvrđuje važnu ulogu imunskog odgovora u ranom sifilisu.
- Benzatin penicilin je jednostavan za primenu, sa 1% rastvorom lidokaina smanjuje se lokalni bol pri aplikaciji, uz dnevnu intramuskularnu (i.m.) primenu prokain penicilina predstavlja efikasnu terapiju. Kasne komplikacije i/ili izostanci terapijskog efekta nisu uobičajeni, čak i kod pacijenata sa pratećom HIV infekcijom. Mada je terapijski protokol za sifilis adekvatan postoji potreba za odgovarajućim dobro kontrolisanim, prospektivnim studijama koje bi obuhvatile sve stadijume oboljenja i obolele sa pratećom HIV infekcijom.
- Prisutnost HIV infekcije nije faktor rizika za izostanak efekta terapije, pojavu relapsa ili agresivnijeg toka ranog neurosifilisa, ali povećava rizik za ispoljavanje simptomatskog ranog neurosifilisa (okularni, aurikularni sifilis i meningitis). Antiretroviralna terapija smanjuje rizik od pojave ranog neurosifilisa kod HIV pozitivnih pacijenata. Da bi isključili asimptomatski sifilis pojedini specijalisti preporučuju rutinsko testiranje likvora kod HIV pozitivnih pacijenata u kasnom latentnom ili latentnom sifilisu nepoznatog trajanja.
- Rezistencija: Soj *T. pallidum* (Street 14) izolovan je 1944. godine u SAD kod pacijenata koji su imali aktivne lezije sekundarnog sifilisa i koji nisu odgovarali na terapiju eritromicinom. Studije *in vivo* na modelu kunića su dokazale da je soj Street 14 rezistentan na eritromicin i azitromicin. Takođe, na osnovu ograničenih kliničkih rezultata klindamicin izgleda nije efikasan u lečenju *T. pallidum*, verovatno zbog urođene rezistencije. Rezistencija na rifampicin verovatno nastaje zbog mutacija na *rpoB* genu i takođe predstavlja urođenu rezistenciju. Smatra se da je moguća pojava tetraciklinske rezistencije ukoliko terapija traje duže od 14 dana.

Preporučeni terapijski protokoli

Rani sifilis (primarni, sekundarni i rani latentni)

Prvi terapijski izbor:

- Benzatin penicilin 2,4 miliona (mil.) internacionalnih jedinica i.m. prvi dan (po 1,2 mil. i.j.u svaki glutealni spoljašnji kvadrant, pojedini specijalisti preporučuju jednu dozu od 2,4 mil.i.j.) (Ib A). Zameniti pola količine od rastvora za injekcije sa 1% lidokainom
- Prokain penicilin 600.000 i.j. i.m. dnevno narednih 10–14 dana (IIb B).
Terapijske preporuke u slučaju alergije na penicilin ili nemogućnosti parenteralnog davanja lekova:

- Doksiciklin 200 mg dnevno, oralno u trajanju od 14 dana (100 mg 2 x ili 200 mg 1x) (III B)
- Tetraciklin 500 mg oralno, 4 x dnevno u toku 14 dana (III B)
- Eritromicin 500 mg oralno, 4 x dnevno u toku 14 dana (IVC)
- Azitromicin 2 g oralno kao pojedinačnu dozu (IB)

Napomena: Ceftriakson 500 mg i.m. dnevno u toku 10 dana je izbor kada je moguća parenteralna primena. S obzirom na ukrštenu osetljivost između penicilina i cefalosporina, podatak o anafilaktičkoj reakciji na penicilin je apsolutna kontraindikacija za davanje ceftriaksona.

Kasni latentni sifilis, kardiovaskularni i gumatozni sifilis

- Benzatin penicilin 2,4 miliona (mil.) internacionalnih jedinica i.m. nedeljno – 1,8 i 15 dan (po 1,2 mil. i.j. u svaki glutealni spoljašnji kvadrant, pojedini specijalisti preporučuju jednu dozu od 2,4 mil.i.j.) (IIIB). Zameniti pola količine od rastvora za injekcije sa 1% lidokainom
- Prokain penicilin 600.000 i.j. i.m. dnevno narednih 17–21 dan (III B)

Terapijske preporuke u slučaju alergije na penicilin ili nemogućnosti parenteralnog davanja lekova:

- Pojedini specijalisti preporučuju penicilinsku desenzibilizaciju s obzirom na relativno nepouzdanu upotrebu nepenicilinskih lekova.
- Doksiciklin 200 mg dnevno oralno u trajanju od 21 do 28 dana (100 mg 2 x ili 200 mg 1x) (IV C)
- Tetraciklin 500 mg oralno, 4 x dnevno u toku 28 dana (IV C)
- Eritromicin 500 mg oralno, 4 x dnevno u toku 28 dana (IV C)

Simptomatski neurosifilis (uključujući okularni i aurikularni sifilis) i asimptomatski neurosifilis

- Biološka verovatnoća ukazuje da lekovi koji dostižu treponemicidnu koncentraciju antibiotika u likvoru treba da budu terapija izbora. Aplikacija leka je i.v. ili i.m. sa probenecidom koji se daje oralno. Podaci koji porede efikasnost lečenja u zavisnosti od načina aplikacije nedostaju.
- Nivo penicilina u likvoru i tkivu CNS je veći ako se daje u kombinaciji sa probenecidom. Iskustva u lečenju neurosifilisa u Velikoj Britaniji sa prokain penicilinom/probenecid su pozitivna, ali dostupnost probenecida može biti problematična.
- Okularni sifilis sa drugim znakovima ranog neurosifilisa (aurikularni sifilis ili meningitis) treba lečiti penicilinom koji se daje intravenski.
- Citobiohemijski parametri u likvoru se sporije normalizuju kod HIV pozitivnih pacijenata, posebno kad je broj CD4 limfocita u perifernoj krvi $<200/\mu\text{L}$.

Prvi terapijski izbor:

- Benzil penicilin (Penicilin G) 12–24 mil.i.j. dnevno, 3–4 mil.i.j. svaka 4 sata i.v. tokom 18–21 dana (IIIB)
- Benzil penicilin 0,15 mil.i.j./kg/dan i.v., svaka 4 sata u toku 10–14 dana (IIIB)
- Prokain penicilin 1,2–2,4 mil.i.j. dnevno i.m., sa Probenecidom 500 mg 4 x dnevno u trajanju od 10 do 17 dana

Terapijske preporuke u slučaju alergije na penicilin ili nemogućnosti parenteralnog davanja lekova:

- Doksiciklin 200 mg dnevno oralno 2 x dnevno u trajanju od 28 dana (IV C)

Napomena: Dokazi o upotrebi nepenicilinskih lekova u lečenju neurosifilisa su nepouzdana i pojedini specijalisti preporučuju penicilinsku desenzibilizaciju za sve pacijente sa neurosifilisom i penicilinskom alergijom.

Praćenje: Kontrola likvora se preporučuje 6–12 meseci nakon lečenja simptomatskog neurosifilisa.

Postupak desenzibilizacije u slučaju alergije na penicilin

- Desenzibilizacija na penicilin se preporučuje kao prvi terapijski izbor. U tabeli 2. je naveden protokol oralne desenzibilizacije za pacijente koji imaju pozitivan kožni test na jednu od penicilinskih determinanti.
- Oralna procedura je sigurnija i jednostavnija za izvođenje. Procedura se sprovodi u bolnici zbog mogućih alergijskih reakcija.
- Kada je protokol davanja i posmatranja završen, daje se preporučena doza penicilina i pacijent se prati najmanje 1 sat.
- Da bi se održao status desenzibilisanosti mora se održavati nivo penicilina u kontinuitetu. U slučaju brzodelujućih penicilina, ako prekid traje više od 48 sati, protokol desenzibilizacije se mora ponoviti. Kada se nakon desenzibilizacije primenjuju sporodelujući penicilini ponovljene doze se mogu sigurno primeniti jednom nedeljno.

Tabela 2. Protokol za oralnu desenzibilizaciju za pacijente sa pozitivnim kožnim testom na penicilin*

Penicillin V doza [†]	količina [§] (jedinica/mL)	mL	jedinice	Kumulativna doza (jedinice)
1	1000	0,1	100	100
2	1000	0,2	200	300
3	1000	0,4	400	700
4	1000	0,8	800	1500
5	1000	1,6	1600	3100
6	1000	3,2	3200	6300
7	1000	6,4	6400	12.700
8	10.000	1,2	12.000	24.700
9	10.000	2,4	24.000	48.700
10	10.000	4,8	48.000	96.700
11	80.000	1,0	80.000	176.700
12	80.000	2,0	160.000	336.700
13	80.000	4,0	320.000	656.700
14	80.000	8,0	640000	1.296.700

Period opservacije: 30 minuta pre parenteralnog davanja penicilina

***Izvor:** Wendel GO Jr, Stark BJ, Jamison RB, Melina RD, Sullivan TJ. *Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med 1985;312:1229–32.*

† Interval između doza: 15 minuta; vreme trajanja: 3 sata i 45 minuta; kumulativna doza: 1,3 miliona jedinica.

§ Specifična količina leka razblaži se u oko 30 mL vode i primeni se oralno.

11. Sifilis u trudnoći

Sve trudnice treba serološki testirati na sifilis pri prvom antenatalnom pregledu. Testiranje treba ponoviti tokom trudnoće u zavisnosti od lokalne epidemiološke situacije. Stoga svaka zemlja treba da definiše skrining protokol.

Serološki skrining preporučen u Ruskoj federaciji je:

- testiranje pri prvom pregledu
- u 21. gestacijskoj nedelji
- u 36. gestacijskoj nedelji.

Serološki skrining preporučen u SAD je:

- testiranje pri prvom pregledu
- u 28. gestacijskoj nedelji
- na porođaju, ukoliko je visok rizik za kongenitalni sifilis.

Serološko testiranje treba sprovoditi mesečno kod osoba koje imaju visok rizik od reinfekcije ili u geografskom području gde je prevalencija sifilisa visoka. Svaka žena koja rodi mrtvorodenče nakon 20. gestacijske nedelje treba da bude testirana na sifilis.

Lečenje

Trudnice kojima je dijagnostikovao sifilis treba lečiti penicilinskim preparatima prema protokolu za stadijum infekcije.

Pojedini autori preporučuju drugu dozu benzatin penicilina od 2,4 mil.i.j. koji se aplikuje i.m. nedelju dana nakon inicijalne doze, trudnicama koje imaju primarni, sekundarni, ili rani latentni sifilis zbog izmenjene farmakokinetike tokom trudnoće posebno u poslednjem trimestru.

Eritromicin je manje efikasan lek za lečenje sifilisa, jer nedovoljno prolazi hematoencefalnu i placentalnu barijeru.

Preporučuje se koordinisano prenatalno praćenje i lečenje. Klinički i serološki odgovor treba da budu u skladu sa stadijumom oboljenja, mada često dolazi do porođaja, a da serološko praćenje efikasnosti lečenja nije završeno.

Kada se sifilis dijagnostikuje u drugoj polovini trudnoće, pored terapije sprovodi se ultrazvučno praćenje u pravcu kongenitalnog sifilisa. Ultrazvučni znakovi infekcije fetusa ili placente (npr. hepatomegalija, ascit, hidrops, fetalna anemija, ili zgusnuta placenta) ukazuju na izostanak terapijskog efekta.

Neadekvatno lečenje kod majke se očekuje ukoliko do porođaja dođe unutar 30 dana od početka terapije, ukoliko su klinički znaci infekcije prisutni na porođaju ili ako je titar antitela kod majke četverostruko veći od titra pre početka lečenja.

Lečenje u drugoj polovini trudnoće može da dovede do rizika od prevremenog porođaja i/ili fetalnog distres sindroma zbog *Jarisch/Herxheimer*-ove reakcije. Oko 40% trudnica za vreme lečenja oseti kontrakcije uterusa ili dođe do usporenog rada srca ploda. Ovi simptomi najčešće prolaze bez posledica. Trudnice treba savetovati da se jave ginekologu ako registruju temperaturu, kontrakcije ili smanjenje pokretljivosti ploda.

Nakon porođaja pedijatar ili specijalista infektolog treba da pregleda dete i ukoliko je majka lečena nepenicilinskim preparatima treba razmotriti mogućnost empirijskog lečenja u pravcu kongenitalnog sifilisa.

Alternativna terapija u slučaju alergije na penicilin

Desenzibilizacija na penicilin treba da se razmatra, s obzirom da je penicilin lek izbora.

- Eritromicin 500 mg 4 x dnevno u toku 14 dana (IVC)

U slučajevima izostanka terapijskog efekta majka se ponovo leči po porođaju sa doksiciklinom.

- Ceftriakson 500 mg i.m. u trajanju od 10 dana

Kod pacijenata gde postoji rizik od unakrsnih alergijskih reakcija sa penicilinom (osobe sa anafilaktičkom reakcijom na penicilin) ne treba davati ceftriakson.

12. Reakcije na lečenje

Pacijentima treba naglasiti da su moguće reakcije na lečenje, te se stoga opserviraju 15 minuta nakon primanja prve injekcije. Upozoravaju se da hitno potraže medicinsku pomoć ukoliko im se kasnije javi otežano disanje, svrab po koži, otok lica, napetost u grudima ili grlu.

Jarisch/Herxheimer-ova reakcija

- Akutna febrilna bolest sa glavoboljom, mijalgijom, jezom i drhtavicom, prolazi u toku 24 časa.
- Uobičajena u ranom sifilisu, ali nije značajna osim ako imamo zahvaćenost CNS-a ili u trudnoći kada može izazvati fetalni distress ili prevremeni porođaj.
- Nije uobičajena u kasnom sifilisu, ali može biti problem ako su infekcijom zahvaćena značajna mesta u telu kao što je aorta, larinks, nervni sistem.
- Prednizolon može prevenirati febrilne epizode, ali nije dokazano da utiče na lokalnu infekciju.
Steroidi se preporučuju kod zahvaćenosti kardiovaskularnog i centralnog nervnog sistema. Pojedini lekari ih preporučuju kod trudnica kada se zahteva i dodatni fetalni monitoring.
- Sistemsko lečenje sa blokatorima faktora nekroze tumora može biti efikasnije od lečenja sa kortikosteroidima.

Lečenje

- Prevencija *Jarisch/Herxheimer*-ove reakcije: davanjem prednizolona 20–60 mg dnevno tokom tri dana. Antitreponemalno lečenje se započinje 24 sata po početku davanja prednizolona (IVC)
- Antipiretici

Prokainska reakcija (prokainska psihoza, prokainska manija, Hoigné-ov sindrom)

- Do reakcije dolazi ukoliko se nepažnjom unese i.v. prokain penicilin, što može da se izbegne ukoliko se pravilno daje i.m. injekcija (aspiraciona tehnika)
- Prokainska (pseudoalergijska) reakcija može da nastane odmah posle i.m. injekcije prokain-benzilpenicilina. Bolesnik se pritom žali na tzv. „metalni” ukus u ustima, vrtoglavicu, palpitacije, halucinacije, a javlja se i strah od neposredne smrti. Bolesnik može da bude uznemiren, da ima neuromuskularne trzaje ili čak i *grand mal* napad. Ovi simptomi najčešće nestaju za 5–10 minuta, ne traju duže od 20 minuta.

Lečenje

- Isključiti anafilaktičku reakciju
- Umiriti pacijenta
- Diazepam 5–10 mg rektalno ili i.v. ili i.m. ukoliko je došlo do konvulzija

Anafilaktički šok

Set za terapiju anafilaktičkog šoka mora biti dostupan pre aplikacije injekcija.

Lečenje

1. Adrenalin 1:1000 i.m. 0,5 mL
2. Antihistaminski preparat i.m./i.v, npr. hlorfeniramin 10 mg
3. Hidrokortizon 100 mg i.m./i.v.

13. Praćenje pacijenata

Praćenje pacijenata se sprovodi sa ciljem da se proceni efikasnost lečenja, otkrije eventualna reinfekcija ili reaktivacija bolesti. Procenjuje se klinički i serološki odgovor na terapiju.

Napomena: Preporučuje se testiranje istom vrstom netreponemalnog testa u istoj laboratoriji.

Dinamika praćenja

Rani sifilis – klinička i serološka procena sa netreponemalnim testovima (VDRL/RPR)

- Mesečno tokom prva 3 meseca nakon terapije, zatim nakon 6, 12 meseci. Posle toga na šest meseci dok pacijent ne postane VDRL/RPR negativan ili sa stabilnim niskim titrom (“serofast” pacijenti kod kojih titar ostaje isti između dve kontrole u razmaku od tri meseca, npr. 1:4 ili 1:8)

Kasni sifilis

- Serološko praćenje na tri meseca do statusa “serofast”

Neurosifilis

- Kontrola likvora na 6 meseci do normalizacije parametara

HIV pozitivni

- Serološko praćenje u 1, 2, 3, 6, 9, 12. i 24. mesecu

Očekivani rezultati praćenja i preporuke

- Nakon lečenja u ranom sifilisu titar u VDRL i/ ili RPR testu treba da padne četverostruko (za dva razređenja) nakon 6 meseci, kod HIV pozitivnih i u ranom latentnom sifilisu nakon 12 meseci.
Kod oko 15% ili više HIV negativnih pacijenata sa primarnim ili sekundarnim sifilisom ne dolazi do četverostrukog pada titra u netreponemalnim testovima nakon 6 meseci. Značaj ovog fenomena kod asimptomatskih pacijenata nije poznat.
Ako ne dođe do četverostrukog pada titra u netreponemalnim testovima nakon 6–12 meseci, pojedini eksperti preporučuju dodatno lečenje. Prema američkom vodiču CDC (Center for Diseases and Prevention and Control) benzatin penicillin 2.4 m.j. i.m. 1,8 i 15. dan.
- Kod pacijenata kod kojih su VDRL/RPR test negativni ili se zadržavaju na niskoj vrednosti nema razloga za daljim praćenjem osim ukoliko postoji sumnja na skorašnju izloženost sifilisu.
- U kasnom (latentnom) sifilisu, serološki odgovor u netreponemalnim testovima se najčešće ne registruje.
Kod pojedinih pacijenata pozitivan titar u netreponemalnim testovima ostaje stabilan na niskoj vrednosti i nakon adekvatne terapije (“serofast” pacijenti), ne preporučuje se dalje praćenje.
- Ako je klinički odgovor na terapiju adekvatan, onda se ne preporučuje dodatno lečenje. Ukoliko je klinički odgovor neadekvatan ili ga nije moguće pratiti kao u slučaju latentnog sifilisa, preporučuje se dodatno lečenje.
Četverostruki porast titra u netreponemalnim testovima koji treba potvrditi i na drugom uzorku ukazuje na reinfekciju ili reaktivaciju bolesti. Ukoliko postoji sumnja na izostanak terapijskog efekta trebalo bi uraditi dodatna ispitivanja koja uključuju i pregled likvora.
- Kod pacijenata sa neurosifilisom likvor se kontroliše na 6 meseci do normalizacije parametara.
Pad broja ćelija je obično prvi parametar koji ukazuje na pozitivan efekat lečenja i registruje se obično nakon 6 meseci. Povišen nivo proteina počinje da pada tokom prvih šest meseci po terapiji, ali povratak na normalne vrednosti može trajati do 2 godine. Vrednosti proteina sporije opadaju kod pacijenata sa neurološkim promenama.

Ukoliko je vrednost titra VDRL/ RPR testa u početku visoka, nakon lečenja bi trebalo da dođe do četverostrukog pada vrednosti za godinu dana, ali nekada su potrebne godine do njegove negativizacije.

Ukoliko se broj ćelija i koncentracija proteina normalizuju, a titar VDRL/ RPR održava na niskim vrednostima, smatra se da dodatan tretman nije neophodan.

Svi parametri u likvoru sporije padaju kod pacijenata sa HIV infekcijom.

Mogućnost izostanka terapijskog efekta se razmatra u slučaju kliničke progresije, četverostrukog porasta titra VDRL/RPR testa ili ne dolazi do normalizacije broja ćelija. Terapijske preporuke u tom slučaju se razmatraju sa kolegama koji imaju iskustva u datoj oblasti.

- Specifični treponemalni testovi ostaju pozitivni tokom života i nakon efikasne terapije. Treba imati adekvatnu dokumentaciju o pacijentima sa rezultatima testiranja sa netreponemalnim testovima da ne bi dolazilo do nepotrebnih ponavljanja terapije.

14. Kongenitalni sifilis

Dijagnostika

Potvrđena kongenitalna infekcija:

- Direktno dokazivanje *T. pallidum* mikroskopijom u tamnom polju ili PCR metodom u placenti ili materijalu sa autopsije, eksudatima iz suspektnih lezija ili telesnim tečnostima (sekret iz nosa).

Verovatna kongenitalna infekcija:

- Mrtvorodenče sa pozitivnim treponemalnim testom za sifilis
- Odojče sa pozitivnim treponemalnim testom za sifilis u kombinaciji sa jednim od sledećih kriterijuma:
 - Simptomi i znakovi ranog sifilisa
 - Radiološke promene na dugim kostima koje ukazuju na kongenitalni sifilis
 - Pozitivan RPR/VDRL test u likvoru
 - Četvorostuki ili viši porast titra TPPA (TPHA) testa kod deteta u odnosu na titar u serumu majke (uzorci uzeti istovremeno po porođaju)
 - Četvorostuki ili viši porast titra netreponemalnih testova kod deteta u odnosu na serum majke (uzorci uzeti istovremeno po porođaju)
 - Četvorostuki ili viši porast titra netreponemalnih ili treponemalnih testova kod deteta u odnosu na serum majke unutar tri meseca po porođaju
 - Pozitivan anti treponemalni IgM EIA, 19S IgM FTA – abs test i/ili IgM imunoblot za *T. pallidum* u serumu deteta
- Kod dece >12 meseci starosti sa pozitivnim treponemalnim serološkim testom za sifilis. Kasni kongenitalni sifilis uključuje i kliničke manifestacije: intersticijalni keratitis; Hutchinsonovi zubi; gluvoća; molari koji podsećaju na plod duda; deformitet tibije u vidu

sablje; sedlast nos; izbočenje frontalne kosti; Cluttonovi zglobovi; perioralne papule, ragade; kratka maksila, izbočena mandibula; visok palatinalni luk; sternoklavikularno proširenje; izražene lopatice; paroksizmalna hladna hemoglobinurija; zahvaćenost CNS ili prisustvo guma.

Obrada dece sa sumnjom na kongenitalni sifilis podrazumeva:

- Klinički pregled
- Krv: krvna slika, funkcije jetre, elektroliti
- Radiografija dugih kostiju
- Kvantitativni netreponemalni test (VDRL ili RPR), TPPA/TPHA, IgM EIA, 19S IgM FTA – abs test ili IgM imunoblot
- Likvor: ćelije, proteini, testiranje RPR/VDRL testom, TPHA/TPPA
- Očni pregled ukoliko je indikovano

Serološko testiranje je značajno, jer 2/3 živorođene inficirane novorođenčadi nema nikakav znak ili simptom na rođenju, 60–80% asimptomatski rođene dece od majki sa primarnim ili sekundarnim sifilisom razvija sistemsku bolest za vreme ranog detinjstva ako se ne leče.

Uzorci koji se testiraju su majčin serum i serum deteta. Umbilikalna krv kao uzorak za testiranje ima manji dijagnostički značaj.

Sve studije potvrđuju da je testiranje majčinog seruma superiornije u odnosu na umbilikalnu krv i na serum deteta zbog moguće „lažne negativnosti” u serumu deteta.

Uzroci negativne neonatalne serologije pri pozitivnoj serologiji kod majke su:

- neadekvatan placentalni transfer majčinih antitela (nizak titar kod majke)
- infekcija pri kraju trudnoće
- odsustvo antitela usled prisustva HIV infekcije

Fenomen prozone nema značaja u lažno-negativnoj serologiji kod novorođenčeta.

Usled transplacentarnog prenosa IgG antitela majke, VDRL kao i treponemalni testovi (TPHA, FTA...) postaju pozitivni i u odsustvu infekcije. Nasuprot tome, IgM antitela su velike molekule, pentameri koji ne prolaze placentu i zato ukoliko se nađu kod novorođenčeta ukazuju na kongenitalni sifilis.

Ako je bilo koji znak ili simptom kongenitalnog sifilisa prisutan dijagnoza se postavlja bez obzira na IgM status deteta. Prisustvo IgM antitela na *T. pallidum* ukazuje na kongenitalni sifilis i terapija se primenjuje i u odsustvu kliničkih znakova i simptoma. Interpretacija rezultata IgM testiranja je prikazana u tabeli 3.

Tabela 3. Interpretacija IgM antitela na *Treponema pallidum* kod novorođenčeta

IgM antitela	Klinički znakovi i simptomi	Terapija majke	Dijagnoza
Nereaktivna	Prisutni	nije lečena ili neadekvatno lečena	kongenitalni sifilis
Nereaktivna	Odsutni	nije lečen ili neadekvatno lečen rani sifilis	moguća inkubacija kongenitalnog sifilisa
Nereaktivna	Odsutni	nije lečen ili neadekvatno lečen latentni sifilis	nepoznat rizik od kongenitalnog sifilisa
Reaktivna	Prisutni	nije lečena ili neadekvatno lečena	kongenitalni sifilis
Reaktivna	Odsutni	nije lečena ili neadekvatno lečena	ukazuje na kongenitalni sifilis

Lečenje i praćenje

Scenario 1

Odojčad sa dokazanim ili visoko verovatnim kongenitalnim sifilisom

- fizikalni nalaz koji ukazuje na kongenitalni sifilis
- serumski netreponemali titar 4x veći od majčinog* ili
- pozitivan nalaz *T. pallidum* u telesnim tečnostima

*odsustvo četverostrukog ili većeg porasta titra ne isključuje kongenitalni sifilis.

Preporučeno praćenje:

- Likvor na VDRL, broj ćelija, koncentracija proteina**
- Kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika i broj trombocita
- Klinički: radiografija dugih kostiju i pluća, jetrini funkcionalni testovi, UZ glave, oftalmološki pregled, auditorni brainstem odgovor

** Rezultati testiranja likvora su teški za interpretaciju. Normalne vrednosti se razlikuju u zavisnosti od gestacijske starosti i veće su kod prevremeno rođene dece. Vrednosti od 25 ćelija/mm³ i/ili vrednosti proteina od 150 mg/dL mogu da se jave i kod normalnih neonatusa.

Pojedini specijalisti preporučuju da vrednosti veće od 5 ćelija/mm³ i vrednosti proteina iznad 40 mg/dL treba smatrati većim od normalnih vrednosti. Ostali mogući uzroci povišenih vrednosti se takođe moraju razmatrati.

Preporučeno lečenje:

Kristalni penicilin (natrijumova so penicilina G ili benzilpenicilina) 100.000–150.000 i.j./kg/dnevno, prvih 7 dana po 50.000 i.j./kg i.v. na 12 sati, zatim na 8 sati ukupno 10 dana ili

Prokain penicilin G 50.000 i.j./kg i.m. 1x dnevno kroz 10 dana.

Ukoliko je jedan dan terapije propušten, terapija se ponavlja.

Podaci o primeni drugih antibiotika kao što je, na primer, ampicilin nisu dovoljni da bi bili preporučeni. U slučajevima kada se počelo sa ampicilinom zbog moguće sepse preporučuje se 10 dana terapije penicilinom. Ukoliko se koriste drugi lekovi umesto penicilina, preporučuje se strogo serološko praćenje u svrhu provere efikasnosti lečenja.

Scenario 2

Odojčad koja imaju normalan fizikalni nalaz i serumski netreponemali titar isti ili manji od četvorostrukog majčinog

i

- a. majka koja nije lečena, neadekvatno lečena, ili nema dokumentaciju o lečenju
- b. majka koja je lečena sa eritromicinom ili drugim nepenicilinskim lekovima,* ili
- c. majka koja je primila terapiju manje od 4 nedelje pre porođaja

*majka koja je lečena sa drugim lekovima od onih koji su preporučeni u ovom vodiču se smatra nelečenom.

Preporučeno praćenje:

- Likvor na VDRL, broj ćelija, koncentracija proteina
- Kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika i broj trombocita
- Klinički: radiografija dugih kostiju

Kompletna evaluacija nije neophodna ako se primeni desetodnevna parenteralna terapija.

Ako se primeni jedna doza benzatin penicilina G, moraju se ponoviti testovi i svi parametri moraju biti normalni.

Ako je bilo koji parametar abnormalan ili analiza likvora ne može da se interpretira zbog kontaminacije sa krvlju, 10 dnevna terapija sa penicilinom se preporučuje.

Preporučeno lečenje:

Kristalni penicilin 100.000–150.000 i.j./kg/dnevno,

prvih 7 dana po 50.000 i.j/kg i.v. na 12 sati, zatim na 8 sati ukupno 10 dana

ili

Prokain penicilin G 50.000 i.j/kg i.m. 1 x dnevno 10 dana

ili

Benzatin penicilin G 50.000 i.j./kg i.m. u jednoj dozi

Napomena: Ako majka ima rani sifilis na porođaju preporučuje se desetodnevna parenteralna terapija.

Scenario 3

Odojčad koja imaju normalan fizikalni nalaz i serumski netreponemalni titar isti ili manji od četverostrukog majčinog

i

- a. majka sa adekvatnim tretmanom za vreme trudnoće, lečenje koje odgovara stadijumu oboljenja i tretman je primenjen više od 4 nedelje pre porođaja
- b. majka bez podataka o reinfekciji ili recidivu

Preporučeno praćenje:

Ne preporučuje se evaluacija.

Preporučeno lečenje:

Benzatin penicilin G 50.000 i.j./kg i.m. u jednoj dozi*

*drugi pristup podrazumeva da se odojčad ne leče, ali se preporučuje strogo serološko praćenje kod onih čije majke imaju četverostruki pad titra u netreponemalnim testovima nakon adekvatnog lečenja u ranom sifilisu ili titar ostaje stabilan ili niži u kasnom sifilisu.

Scenario 4

Odojčad koja imaju normalan fizikalni nalaz i serumski netreponemalni titar isti ili manji od četverostrukog majčinog

i

- a. adekvatno lečena majka pre trudnoće
- b. majčin netreponemalni titar nizak i stabilan pre i za vreme trudnoće i na porođaju (VDRL ≤ 1:2, RPR ≤ 1:4)

Preporučeno praćenje:

Ne preporučuje se praćenje.

Preporučeno lečenje:

Ne preporučuje se.

Neki specijalisti ordiniraju Benzatin penicilin G 50.000 i.j./kg i.m. u jednoj dozi ako su rezultati praćenja nejasni.

Lečenje i praćenje odojčadi i dece

Odojčad i deca koja imaju reaktivne serološke testove u neonatalnom periodu (starija od 1 meseca) treba da imaju majčinu serologiju i podatke da li imaju kongenitalni ili stečeni sifilis.

Svako dete u riziku da ima kongenitalni sifilis zahteva potpunu evaluaciju i testiranje na HIV.

Preporučeno praćenje:

- Likvor na VDRL, broj ćelija, koncentracija proteina
- Kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika i broj trombocita
- Klinički: radiografija dugih kostiju i pluća, jetrini funkcionalni testovi, abdominalni UZ, oftalmološki pregled, auditorni brainstem odgovor

Preporučeno lečenje:

- Kristalni penicilin G 200.000–300.000 i.j./kg/dnevno, primenjeno i.v. 50.000 i.j./kg svakih 4–6 sati kroz 10 dana

Sva deca sa sumnjom na kongenitalni sifilis ili koja imaju zahvaćenost CNS treba da se leče sa vodenim kristalnim penicilinom. Nakon desetodnevnog tretmana daje se benzathin penicilin G 50.000 i.j./kg i.m. u jednoj dozi.

Ako dete nema kliničke znakove oboljenja, citobiohemijski nalaz likvora uredan, VDRL u likvoru negativan, preporučuje se lečenje u trajanju do tri nedelje sa benzil penicilinom G u dozi od 50.000 i.j./kg koja se daje i.m.

Praćenje efikasnosti lečenja

- Sva seroreaktivna deca (ili deca čije su majke seroreaktivne na porođaju) treba da se pregledaju i testiraju sa netreponemalnim testovima svaka 2–3 meseca dok ne postanu nereaktivna ili ne dođe do četvorostrukog pada titra.

Netreponemalni titar pada nakon 3 meseca, a nereaktivan je nakon 6 meseci ako dete nije inficirano ili je adekvatno lečeno. Pad titra može biti sporiji ako je dete lečeno posle neonatalnog perioda.

Nereaktivan netreponemalni test kod deteta starosti preko 18 meseci ne zahteva terapiju i evaluaciju.

- Ako je titar netreponemalnog testa stabilan ili raste nakon 6–12 meseci dete treba evaluirati kompletno i primeniti 10 dnevnu terapiju parenteralno sa penicilinom G.

- Treponemalni testovi se ne mogu koristiti za praćenje efikasnosti lečenja. Pasivno prenešena majčina antitela se mogu registrovati i kod deteta starog 15 meseci.

Reaktivni treponemalni test kod deteta preko 18 meseci zahteva potpunu evaluaciju, ukazuje na kongenitalni sifilis i treba sprovesti lečenje.

- Deca koja su inicijalno imala neadekvatan nalaz u likvoru se kontrolišu na 6 meseci dok se citobiohemijski nalaz likvora ne normalizuje.

Reaktivan VDRL u likvoru ili neadekvatan citobiohemijski nalaz u likvoru ukazuju na moguć neurosifilis i treba razmišljati u pravcu ponavljanja terapije.

Praćenje dece koja su lečena od kongenitalnog sifilisa nakon neonatalnog perioda je isto kao i za novorođenčad.

15. HIV inficirani pacijenti

Osobe obolele od sifilisa obavezno treba testirati u pravcu dokazivanja eventualnog prisustva HIV infekcije. Koinfekcija je česta pojava. Sifilis i HIV infekcija mogu imati međusoban uticaj na nekoliko načina. Kao i kod ostalih stanja koja su praćena ulkusom, oni mogu povećati međusobnu prenosivost. Sifilis takođe povećava CCR5 koreceptorsku ekspresiju i uzrokuje lokalnu imunsku aktivaciju, na taj način povećavajući verovatnoću dobijanja HIV infekcije.

Prirodan tok sifilisa može biti izmenjen, često praćen visokom koncentracijom antigena, multiplim ulceracijama i malignim tokom.

Iako pacijenti sa koinfekcijom sifilisa i HIV-a nisu pokazali razlike ili sličnosti u kliničkoj slici ili patološkim manifestacijama u odnosu na neinficirane HIV-om, u povećanom su riziku da imaju manifestacije produženog ili malignog karaktera, veći broj organa zahvaćen bolešću, atipične i rozikaste kožne ospe, multiple genitalne ulkuse i značajna je predispozicija da se razvije simptomatski neurosifilis, posebno uveitis. Registrovana je nemogućnost antibiotika da izleče koinfekciju, iako je stvarni procenat neuspešne terapije mali. Ova pojava ne bi trebalo da nas iznenađuje, kada uzmemo u obzir poznati procenat neuspeha terapije, koji može biti do 3% kod neinficiranih HIV-om i kritičnu ulogu koju celularni imunski sistem igra u eliminaciji infekcije. Osim toga, jača ili produžena terapija antibioticima je dovoljna da izleči kasni latentni ili neurosifilis. Takođe, postoji teoretska mogućnost da bakteriostatski lekovi kao doksiciklin mogu imati manju efikasnost zbog oštećenja imunskog sistema.

Pacijenti sa HIV koinfekcijom mogu razviti neuobičajen serološki odgovor. Oni mogu imati lažno pozitivne ili rastuće titrove reaginskih testova uprkos adekvatnoj terapiji, posebno tokom ranije faze nelečene HIV infekcije, kada dominira poliklonska B ćelijska stimulacija. Takođe, kod njih može izostati imunski odgovor zbog velike količine antigena ili jake imunske disfunkcije koja se dešava kasnije u toku bolesti.

Oko 11% pacijenata inficiranih HIV-om imaju lažno pozitivan serološki rezultat. Prema tome, veliki oprez i sva moguća dijagnostička sredstva (specijalno bojenje bioptata, PCR) se moraju upotrebiti da bi se postavila dijagnoza.

Infekcija HIV-2 virusom izgleda da nema uticaja na klinički tok sifilisa.

U zaključku, HIV koinfekcija, posebno nelečena, vodi u odnosu prema parazit u korist spirohete i predisponira stanje pacijenta koje vodi ka mnogo malignijem toku i izmenjenom serološkom odgovoru.

Opšte preporuke

Serološki testovi za sifilis kod pacijenata sa HIV infekcijom su uglavnom zadovoljavajući za dijagnostiku i praćenje efikasnosti terapije.

- Pacijenti sa HIV infekcijom mogu da imaju nešto sporiji pad VDRL/RPR titra nakon lečenja i to ne treba smatrati izostankom terapijskog efekta.
- Mogu se javiti lažno pozitivni i lažno negativni rezultati testiranja na sifilis, kao i odloženo javljanje imunskog odgovora.
- Kod HIV inficiranih osoba sa kliničkim znakovima koji ukazuju na sifilis i negativnim treponemalnim skrining testom preporučuje se dodatno testiranje sa drugom vrstom treponemalnog testa, ukoliko je i on negativan trebalo bi mikroskopijom u tamnom polju ili PCR metodom pregledati eksudate ranih sifilističnih lezija.
- Podaci iz literature ukazuju da HIV inficirani imaju povećan rizik od asimptomatskog neurosifilisa i veće šanse da dođe do izostanka terapijskog efekta sa benzatin penicilinom u odnosu na HIV negativne, mada noviji dokazi sugerišu na moguć povećan rizik iako to još uvek ne predstavlja konačan zaključak. Preporučuje se pažljivo praćenje zbog mogućeg razvoja simptomatskog neurosifilisa.
- Pojedini specijalisti preporučuju ispitivanje likvora kao deo pregleda pacijenata sa kasnim latentnim ili latentnim sifilisom nepoznatog trajanja.
- HIV infekcija može biti faktor rizika za simptomatski rani neurosifilis, okularni ili aurikularni sifilis i meningitis.

Lečenje sifilisa kod osoba sa HIV infekcijom

- Primeniti istu terapiju kao i za osobe koje nisu inficirane HIV-om
- Pažljivo praćenje osoba sa HIV infekcijom je od esencijalnog značaja

Nakon lečenja, preporučuje se obavezno serološko praćenje (nakon 1, 2, 3, 6, 9, 12 i 24 meseca). Izostanak četvorostrukog pada titra nakon 12 meseci, najčešće nalaže ponovno lečenje, ali klinička procena se mora uzeti u obzir zato što koinfekcija može dovesti do izmenjenog odgovora.

16. Prijavljivanje i praćenje partnera

Svi pacijenti kojima je dijagnostikovana sifilis treba da prijave seksualne partnere u svrhu registrovanja asimptomatskih slučajeva sifilisa i sprečavanja širenja bolesti.

- Kod pacijenata sa primarnim sifilisom prijavljuju se partneri u poslednja tri meseca pošto je period inkubacije do 90 dana. Serološko testiranje se sprovodi prilikom prvog javljanja lekaru, nakon 6 nedelja i posle 3 meseca.
- U slučaju pacijenata sa sekundarnim sifilisom ili ranim latentnim sifilisom prijavljuju se partneri u prethodne dve godine.
- 40–60% seksualnih partnera pacijenata sa ranim sifilisom, uključujući i trudnice, ima šanse da se inficira.
- Epidemiološko lečenje seksualnih partnera (posebno trudnica) treba razmatrati, osim ukoliko kod njih možemo isključiti sifilis kliničkim i serološkim ispitivanjem. Epidemiološko lečenje seksualnih kontakata se sprovodi sa pojedinačnom dozom i.m. benzatin penicilina od 2,4 mil.i.j.
- U svrhu prijavljivanja partnera i njihovog lečenja, pacijenti sa sifilisom nepoznatog trajanja i visokim netreponemalnim titrom npr. 1:32 se mogu razmatrati u pravcu ranog sifilisa. U cilju određivanja leka za terapiju serološki titar se ne koristi za razdvajanje ranog od kasnog latentnog sifilisa.
- Dugogodišnje seksualne partnere osoba sa latentnim sifilisom treba klinički i serološki pratiti i u skladu sa nalazima lečiti.

17. Prevencija i kontrola sifilisa

Prevencija se prvenstveno zasniva na promeni rizičnog seksualnog ponašanja i promociji upotrebe zaštite pri seksualnom kontaktu. Uspeh preventivskih programa koji se bave primarnim seksualnim ponašanjem ukazuje da je opravdana strategija savetovanja kojim se promovišu odgađanje početka polne aktivnosti, kao i smanjenje broja partnera.

- Edukacija pacijenata i opšte populacije o putevima prenošenja bolesti i načinima smanjivanja rizika prenošenja. Seksualne aktivnosti koje uključuje oralnu, analnu ili genitalnu sluznicu mogu biti način prenošenja sifilisa. Rizik prenošenja seksualno prenosivih oboljenja je niži putem oralnog seksa nego vaginalnog ili analnog. Bez obzira na to, nezaštićen oralni seks je često način prenošenja infekcije.
- Obezbeđivanje zdravstvenog sistema za ranu dijagnostiku i lečenje seksualno prenosivih oboljenja. Ponavljano serološko testiranje populacije sa visokom incidencijom seksualno prenosivih oboljenja. Serološki skrining trudnica (prva poseta, kasnije u trudnoći i pred porođaj) je važna aktivnost u prevenciji kongenitalnog sifilisa.
- Istraživanje kontakata i izvora infekcije. Svi skorašnji kontakti osoba sa stečenim sifilisom se identifikuju, ispituju, serološki testiraju i adekvatno leče. Seksualni partneri osobe obolele od sifilisa u prethodna tri meseca pre postavljanja dijagnoze su u visokom riziku

od infekcije i treba da budu tretirani odgovarajućom antibiotskom terapijom bez obzira na rezultate laboratorijskog testiranja.

Pacijenti sa potvrđenim infektivnim sifilisom (primarni, sekundarni i rani latentni) i njihovi partneri treba da apstiniraju od nezaštićenih seksualnih aktivnosti dok lečenje ne bude kompletno završeno i postignut adekvatan serološki odgovor.

- Sve osobe koje su imale nezaštićen kontakt sa novorođenčecom pre postavljanja dijagnoze ranog kongenitalnog sifilisa ili u toku prvih 24 sata od početka antibiotske terapije, uključujući i bolničko osoblje, treba da budu podvrgnute pregledima u naredne dve do tri nedelje u cilju ranog otkrivanja eventualnih lezija na ulaznim mestima moguće infekcije, uz serološko testiranje koje se ponavlja nakon tri meseca ili nakon pojave simptoma i znakova infekcije. Ukoliko se proceni da je postojao visok rizik od infekcije prilikom kontakta, odmah započeti antibiotsku terapiju bez obzira na odsustvo lezije ili rezultate serološkog testiranja.

18. Zaključak

Sifilis kao složeno sistemsko oboljenje koje ispoljava brojne kliničke manifestacije sa kojima je dobro upoznata stručna javnost i dalje ostaje predmet istraživanja, posebno zbog njegove povezanosti sa HIV infekcijom.

Mnogi od dostupnih dijagnostičkih testova pokazuju smanjenu osetljivost u pojedinim fazama oboljenja, kao i smanjenu specifičnost u izvesnom broju slučajeva.

I pored efikasnog lečenja koje je dostupno od uvođenja penicilina sredinom 20. veka, sifilis ostaje i dalje značajan globalan zdravstveni problem. Preporuke za lečenje su bazirane na relativno malom broju naučnih studija, te stoga zahtevaju dobro dizajnirane prospektivne studije koje će obuhvatiti sve stadijume oboljenja i obolele inficirane HIV-om.

Unapređenje nadzora nad sifilisom bi podrazumevalo efikasniju prijavu obolelih i njihovih partnera, ali zbog velikih troškova za sada se glavne mere baziraju na primarnoj prevenciji.

19. Nivoi dokaza i klasifikacija preporuka

U vodiču je preporučena terapija bazirana na preporukama koje su klasifikovane prema nivoima dokaza (preporučeni u evropskom vodiču).

Nivoi dokaza

- Ia – Dokazi iz meta analiza kontrolisanih randomizovanih studija
- Ib – Dokazi iz najmanje jedne kontrolisane randomizovane studije
- IIa – Dokazi iz najmanje jedne dobro dizajnirane studije bez randomizacije

- IIb – Dokazi iz najmanje jedne drugog tipa dobro dizajnirane kvazi-eksperimentalne studije
- III – Dokazi iz dobro dizajniranih deskriptivnih studija kao što su komparativne studije, studije korelacije i studije slučaj-kontrola
- IV – Dokazi iz izveštaja ekspertskih timova ili stručna mišljenja respektovanih autoriteta

Stepen preporuke

A (nivo dokaza Ia, Ib) – Zahteva najmanje jednu kontrolisanu randomizovanu studiju, postoje dokazi da je terapija upotrebljiva ili korisna.

B (nivo dokaza IIa, IIb, III) – Zahteva dobro vodenu kliničku studiju koja nije randomizovana za oblast na koju se odnosi preporuka.

C (nivo dokaza IV) – Zahteva dokaze iz izveštaja ekspertskih komiteta ili mišljenja i/ili kliničko iskustvo respektovanih autoriteta. Ukazuje na odsustvo primenljivih studija dobrog kvaliteta.

20. Literatura

1. Carr J. Neurosyphilis. *Practical Neurology* 2003; 3:328-341
2. CDC: Diseases characterized by genital, anal, or perianal ulcers: 2010 STD standard treatment guidelines. Available at: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-ulcers.htm#syphilis>.
3. Egglestone SI and Turner AJL. Serological diagnosis of syphilis. *Communicable Diseases and Public Health* 2000; 3:158-62
4. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader PC and Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* 2009; 20:300-309
5. Goh BT and van Voorst Vader PC. European Guideline for the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* 2001; 12:14-26
6. Hoover KW, Radolf JD. Serodiagnosis of syphilis in the recombinant era. Reversal of fortunes. *J Infect Dis* 2011; 204:1295-1296
7. Kingstone M, Franch P, Goh B, Gould P, Higgins S, Sukthankar A, Stott C, Turner A, Tyler C and Young H. UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. *International Journal of STD & AIDS* 2008; 19:729-740
8. LaFond RE and Lukehart SA. Biological basis for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews* 2006; 19:29-49
9. Larranaga G, Trombetta L, Wingeyer SP, Remondino G. False positive reactions in confirmatory tests for syphilis in presence of antiphospholipid antibodies: misdiagnosis with prognostic and social consequences. *Dermatology Online Journal* 12:22
10. Ministry of Health Department of Health Surveillance National STD and AIDS Programme: Congenital Syphilis: Guidelines for Control. Brasilia 2005. Series of Manuals No. 62

11. Park IU, Chow JM, Bolan G, et al. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay. Analysis of discordant serology results and implications for clinical management. *J Infect Dis* 2011; 204:1297-1304
12. Peeling RW and Hook EW. The pathogenesis of syphilis :the Great Mimicker, revisited. *J Pathol* 2006;208:224-232
13. Public Health Agency of Canada: Syphilis.Management and Treatment of Specific Infections. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. Revised 2010; Section 5.
14. Ratman S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16: 45-51
15. Singh AE and Romanowski B. Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiological, and Some Biological Features. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12:187-209
16. Tramont EC. *Treponema pallidum* (Syphilis) in book: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett`s Principles and Practices of Infection Disease 7th Edition 2012; Chapter 238, available on line
17. Values MB, Ramin KD, Ramsay PS. Syphilis in Pregnancy:A Review. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000;7:26-30