

SYFILIS

H. Duchková

Kožní oddělení Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem

1 Úvod

Syfilis patří mezi STD (STD – Sexually Transmitted Diseases). Společným znakem těchto chorob je šíření převážně pohlavní cestou. Mezi klasické pohlavní choroby patří kromě syfilis také gonorea, ulcus molle, granuloma inquinale, lymphogranuloma venereum. V současné době je diskutován návrh na etiopatogenetické dělení, které by zahrnovalo mezi pohlavní choroby nemoci vyvolané viry, houbami a L-organismy.

2 Definice

Syfilis je chronické infekční onemocnění, vyvolané spirochetou *Treponema pallidum*. Postižena bývá kůže, sliznice a vnitřní orgány. Inkubační doba je 21 dní s rozmezím 90 dnů.

3 Epidemiologie

95 % případů syfilis se získává pohlavním stykem. Nevenerický způsob přenosu je vzácný. Jedná se o infekce krevní cestou – transfúzí, transplacentární cestou z matky na dítě. Vzácně poraněním zdravotnického personálu (lékaři, porodní asistentky – „syfilis nevinných“). Kontaminace ze sklenic, sedátek na WC a podobně prakticky neexistuje.

4 Klinika

Syfilis dělíme na *získanou (aquisita)* a *syfilis vrozenou (connata)*. Získaná syfilis probíhá v několika fázích.

4.1 Syphilis aquisita

4.1.1 Primární stadium – ulcus durum

Primární stadium je charakterizované vytvořením vředu, který má tuhou spodinu (*ulcus durum*). U mužů je nejčastější lokalizace defektu v sulcus coronarius. U žen bývá vřed často na děložním čípku, na malých a velkých labiích. Postižena může být i oblast klitoris, zadní komisura a zevní ústí močové roury.

Vředy mohou být lokalizované i extragenitálně (sliznice dutiny ústní, anorektálně, na prstech rukou a jinde). V tom případě se jedná o extragenitální formu primární syfilis. Neléčený vřed se může i bez léčby zhojit v průběhu 8 týdnů, onemocnění však progreduje dále.

4.1.2 Syfilitická lymfadenitida (indolentní bubo)

Zvětšení uzlin vzniká za 6 týdnů po infekci, za 3 týdny po vzniku vředu. Uzliny jsou tuhé nebo elastické konzistence, volně pohyblivé proti spodině. U muže při lokalizaci defektu na genitálu zduří jednostranně. U žen při lokalizaci sklerózy na děložním čípku zduří uzliny v malé pánvi. Pouze při lokalizaci vředu na velkých nebo malých labiích jsou postiženy uzliny tříselné.

Pro snadné zapamatování postupu infekce u člověka je možné použít mnemotechnickou pomůcku – pravidlo „3“ doporučené profesorem Šťávou: Vřed vzniká za 3 týdny po infekci. Za 6 týdnů (2×3) zduří u muže unilaterálně lymfatické uzliny (indolentní bubo). Za 9 týdnů (tedy 3×3) nastupuje druhé – sekundární stadium charakterizované exantémy a enantémy. Vznik sekundárního stadia je důsledkem neléčeného primárního stadia.

4.1.3 Sekundární stadium

Sekundární stadium, *stadium generalizace*, je charakterizované generalizovanými kožními změnami, exantémy, a slizničními projevy, enantémy. V této době se seronegativní syfilis mění v seropozitivní. Časným sekundární projevem syfilis je roseola syphilitica. Jedná se o diskrétní, snadno přehlédnutelný exantém, který se na trupu zvýrazní při opakovaném předklonu. Později se vytvoří na kůži celého těla, skvrny (makuly), papuly, nebo makulopapuly barvy hnědočervené. Někdy se projevy lehce olupují. Důležité je vyšetření dlaní a chodidel, kde jsou velmi typické nahnědlé papuly.

Mezi slizniční projevy sekundárního stadia patří syfilitická angína – přechodné difúzní zčervenání hrdla. Postižení hrdla může být doprovázenou změnou hlasu (drsný hlas – „vox rauca syphilitica“). Mezi další slizniční projevy patří macerované a erodované papuly někdy povleklé šedavou membránou. Typickými projevy tohoto stadia jsou condylomata lata (macerované papuly kolem konečníku, vysoce infekční!!). Až v 85 % je sekundární stadium doprovázené generalizovanou lymfadenopatií. Ztráta vlasů nebývá úplná.

Čím déle onemocnění trvá, tím mají kožní projevy větší sklon k lokalizaci a konfiguraci. Charakteristická je syphilis tuberoserpiginosa (papuly velikosti hrachu barvy hnědočervené, seskupující se v jedné ploše, v centru se hojí atrofickou jizvou, do periferie se šíří novými hrboly). Dále syphilis tuberoulcerosa, v centru papul vznikají vředy, hojení je jizvou.

4.1.4 Terciální stadium

Terciální stadium, jinak *pozdní symptomatická syfilis*, je charakteristické tvorbou specifických granulomů. Rozpadající se granulomy uvolňují sekret, který je podobný arabské gumě, klovatině, proto „gumma“. Gumata mohou postihnout kterýkoliv orgán (kůži, kosti, nos, hrdlo, jazyk). Syfilitické gumma může vycházet z podkoží, chrupavky, periostu a kostí.

U 10 % nemocných dochází k postižení kardiovaskulárního systému (aortitis, postižení aortálních chlopní s následnou hypertrofií levé komory a s možností srdečního selhání). Bývá postižen i nervový systém – neurosyfilis. Nejčastějšími projevy neurosyfilis je progresivní paralýza nebo tabes dorsalis. Neurosyfilis se vyskytuje u neléčené syfilis v 10 %.

Terciální stadium vzniká za 5 až 30 roků po infekci. Postihuje asi jednu třetinu nemocných.

4.2 Vrozená syfilis (*syphilis connata*)

Přenos infekce z matky se děje nejčastěji intrauterinním způsobem. Označení syphilis hereditaria a congenita není správné, protože nejde o geneticky determinované dědičné onemocnění.

4.2.1 Způsob nákazy dítěte

Protože se krevní oběh zárodku v těle těhotné matky vytváří až ve 4.–5. měsíci těhotenství, plod se nakazí diaplacentárně až v této nebo pozdější době. Čím je matčina syfilis čerstvější, tím je více treponemat v jejím oběhu, tím vážněji je plod ohrožen. Když se matka nakazila kolem doby oplození, je plod ve 4.–5. měsíci těhotenství masivně zaplaven treponematy a odumírá. Potrat nebo porod mrtvého plodu po tomto datu je často syfilitického původu. Potraty do 3 měsíce těhotenství mají většinou jinou příčinu.

Když se matka nakazí dříve než došlo k početí, narodí se dítě živé, někdy předčasně. Dítě mívá projevy sekundárního stadia syfilis: vyrážky na kůži těla, často na chodidlech, někdy se tvoří puchýře. Postiženy bývají hlasivky a nosní sliznice, kostí. Často zjišťujeme bezvládné končetiny.

Když má matka v době těhotenství pozdní bezpříznakovou syfilidu, může se narodit dítě zdravě vypadající, u něhož se po více letech projeví příznaky třetího stadia: soudkovité řezáky, poruchy vidění a slyšení, deformity lebky, sedlovitý nos, gotické patro, šavlovité holenní kosti. Velká část takto syfiliticky postižených dětí může být až do smrti bez příznaků a tedy zdánlivě zdravá. Určité procento nemocných se již v první generaci může dožít vysokého věku bez zjevných projevů své celoživotní infekce.

V případě, že syfilitická infekce vznikla několik týdnů před porodem, může se narodit zdravé dítě. Dítě se ale v průběhu porodu může infikovat syfilitickými projevy v okolí genitálu. V tom případě vznikne u novorozence získaná syfilida, často na očních víčkách.

4.2.2 Souhrn

Dítě neléčené syfilitické matky – výsledek: abortus, partus praematurus, mrtvé donošené dítě, živé nemocné dítě.

Pacientky, které byly v období časně infekce dostatečně léčeny, ale mají ještě pozitivní séroreakce, mohou mateřské reaginy a specifické protilátky přenést na dítě. Po porodu mohou být netreponémové i treponémové séroreakce u jinak zdravého novorozence reaktivní. Mateřské protilátky, tedy pasivně přenesené protilátky, u dítěte ustupují v průběhu 3–4 měsíců. Vrozenou syfilis je možno vyloučit.

Protilátky IgG se přenášejí diaplacentárně nezávisle na tom, zda-li se u dítěte vyvinula luetická infekce nebo ne. Výskyt treponémových protilátek IgM u dítěte svědčí, že infekce ve fetálním období existovala, že se v dětském organismu tvořily protilátky. Dítě je nemocné.

4.2.3 Změny placenty

Jsou zjevné od 7. měsíce těhotenství. Při lues connata je možno vyvolavatele prokázat v placentě, v plodu a v pupečnickové šňůře. Při echografickém vyšetření plodu může na vrozenou syfilis upozornit ztlustělá placenta.

4.2.4 Klinický obraz lues connata

Rozlišujeme lues connata praecox a lues connata tarda. O lues connata tarda se jedná tehdy, když se syfilitické projevy objeví u mladistvých nebo dospělých.

a) Lues connata praecox

Mezi příznaky patří alterace celkového stavu, horečka, hepatosplenomegalie, polyadenopatie. Výjimečně nemusí být kožní příznaky. Pokud jsou, odpovídají sekundárnímu stadiu dospělých. Vznikají makulózní, papulózní, makulopapulózní a papulopustulokrustózní exantémy, condylomata lata a specifické alopecie. Na sliznicích se tvoří plaques muquesees (mokvavé pláty). Brzy po narození vzniká rhinitis syphilitica (coryza syphilitica = rýma), pneumonia alba, intersticiální hepatitis, encephalomeningitida s hydrocephalus communicans hypersecretorius.

U novorozenců, nikdy ne u dospělých, vznikají bulózní projevy označované jako pemphigus syphiliticus. Jedná se o subepidermální puchýře, především na chodidlech a dlaních, s rozšířením na předloktí a bérce. Puchýře jsou velikosti fazole. Po prasknutí vznikají macerované plochy s velkým počtem vyvolavatelů onemocnění. Na patách se tvoří plošné infiltráty, „lakové patičky“. V okolí úst jsou ragády způsobující později jizvy (Parrotovy jizvy). Jizvy jsou způsobené předchozím vytvořením infiltrátů (Hochsingerovy infiltráty). Na kostech bývá osteochondritida, periostitida. Periostitida vede ke vzniku „caput seu quadratum“. Parrotova psoudoparalýza je charakterizovaná visícím předloktím. Je to výsledek epifyzeolýzy v ulnární oblasti působením osteochondritis syphilitica.

Diagnostika lues connata praecox nedělá potíže pokud jsou manifestní klinické příznaky. Obtížnější diagnostika je tehdy, když se příznaky objeví později. Diagnózu je možné opřít i o diskrétní symptomy lues connata, mezi které patří bledá kůže, nechutenství, zpomalení růstu, anemie, hepatosplenomegalie, lymfadenitida.

b) Lues connata tarda

Jistá stigmata:

- Syfilitický sedlovitý nos. Onemocnění začíná syfilitickou rýmou, nos je oteklý, sliznice jsou zduřelé. Po této hyperplastické fázi následuje ulcerózní rozpad chrupavky i kosti. Výsledkem je sedlovitý nos.
- Parrotovy jizvy jsou periorální jizvy přecházející až do červeně rtů.
- Hutchinsonova trias: Hutchinsonovy zuby (typické jsou řezáky, typické je anomální postavení, větší interdentální mezery), keratitis parenchymatosa, nedoslýchavost vnitřního ucha.

5 Diagnostika syfilis

5.1 Přímý průkaz původce

Přímý průkaz *Treponema pallidum* se provádí z projevů prvního a druhého stadia dospělých a u vrozené syfilis (vředy, slizniční projevy, uzliny). Sekret z projevů se vyšetřuje v temném poli (zástin). Jedná se o vyšetření nativního preparátu speciálně vybaveným mikroskopem.

5.2 Diferenciální diagnostika

Primární stadium: herpes proenitalis, nádorová onemocnění a další.

Příznaky druhého stadia: rubeola, morbilli, pityriasis rosea, lékové exantémy. Syfilitické papule na dlaních a chodidlech mohou být zaměněny za psoriázu, lichen planus, tineu. Condylomata lata syphilitica mohou napodobit kondylomata virového původu.

5.3 Sérologická diagnostika syfilis

5.3.1 Přehled používaných testů

Rozlišujeme dvě skupiny séroreakcí, *netreponémové* – klasické a *treponémové* – specifické.

Netreponémovými reakcemi zjišťujeme protilátky proti fosfolipidovým antigenům. Treponémové protilátky jsou namířeny proti *T. pallidum*.

Mezi netreponémové reakce patří klasická BWR (Bordet-Wassermanova reakce). V poslední době se používá mikroflokulační test VDRL (Venereal Diseases Research Laboratories). Vytvořená sraženina je hodnocena mikroskopicky. Stupeň pozitivity je vyjádřen v křížcích (++++). RRR je makroflokulační test (RRR = rychlá reaginová reakce). Testy patří do třídy IgG.

Reakce s treponémovým antigenem. TPHA (Treponema Pallium Haemagglutination Assay) využívá jako antigen lyzát z treponemat adsorbovaný na kuřecí krvinky. Ty vlivem treponémových protilátek aglutinují. FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antipody Absorption) je reakce, kde antigenem je kalibrovaná suspenze *T. pallidum* (ABS znamená, že jsou eliminované a absorbované protilátky proti saprofytickým treponematům, nepatogenním kmenům, „Reiterovy treponemy“). Test patří do třídy IgM. Pozitivita tohoto testu je minimálně v 80 % případů primární syfilis a ve 100 % v pozdějších stadiích tohoto onemocnění. FTA-ABS je považován za „zlatý standard“. Pozitivita FTA-ABS přetrvává podobně jako TPHA mnoho let. Test 19S-IgM-FTA-ABS má za cíl izolovat výlučně sérovou frakci obsahující IgM.

Chromatograficky se oddělí ze séra pacienta vysokomolekulová protilátková frakce 19S-IgM od nízkomolekulové frakce 7S-IgG. Protilátky IgG mají vysokou afinitu k antigenovým substrátům a tak mohou tlumit reakci IgM s antigenovým substrátem. Proto je nutno tuto frakci oddělit.

EIA (Enzyme Immuno Assay) test se používá pro detekci specifických antitreponémových protilátek, imunoglobulinů třídy GaM. Test má vysokou senzitivitu a specifitu. Výsledky EIA testů jsou srovnatelné s výsledky kombinace VDRL a TPHA. Test Captia-IgG je využíván společně s TPHA a VDRL jako test skriningový, případně v kombinaci s FTA-ABS jako konfirmační. Western blott (WB) je metodický přístup pro průkaz spektra specifických protilátek (IgM, IgG). Metoda WB nemá nadřazené postavení nespecifickým testům FTA-ABS a EIA.

TPI test (Treponema Pallidum Immobilisation) využívá ztráty pohyblivosti treponemat ve styku se sérem nemocného. Test patří do třídy IgG. V většině států se TPI test již neprovádí.

V budoucnosti bude využívána metoda PCR (Polymerase Chain Reaction). Vhodné použití bude u rizikových asymptomatických novorozenců (detekce treponémové DNA v placentární tkáni nebo novorozenecké CSF).

Sérologická diagnostika syfilis je důležitou součástí diagnostiky syfilis ve všech stádiích onemocnění. Vyskytují se případy nesprávně zaléčené syfilis způsobené profylaktickým podáváním ATB (prostitutky). Tím dochází k negativnímu ovlivnění imunologické reaktivity organismu a zkreslení sérologických nálezů.

5.3.2 Interpretace sérologických testů

Treponémové protilátky třídy IgM se objevují v časném období onemocnění. Po léčbě časně (primární a časně sekundární syfilis) vymizí do 6 měsíců. Pokud jsou testy IgM (FTA-ABS) pozitivní, znamená to většinou onemocnění. Znamená to pravděpodobně, že si dítě samo vytvořilo protilátky proti *T. pallidum*.

Pozitivita IgG protilátek nemusí znamenat onemocnění dítěte. Může se jednat o pasivní přenos protilátek z matky. Výjimka je ale možná. Příčinou je poškozená placenta. Poškozenou placentou mohou protilátky IgM pasivně projít (Značná velikost protilátek IgM za normálních okolností nedovoluje projít placentární a hemomeningeální bariérou.)

Nesmírný význam má sledování titrů protilátek. Pokles znamená ústup onemocnění.

Mezi skriningové testy patří: RRR a TPHA test (jeden nespecifický a jeden specifický test). Konfirmační (potvrzující) test je FTA-ABS.

6 Léčba syfilis

6.1 Léčba mimo těhotenství

Lékem volby zůstává penicilin. Účinná hladina penicilinu je 0,3 IU/ml. Tato hladina by v průběhu léčby měla zůstat stejná. Injekčním preparátům je obecně dávana přednost. Penicilin G je nejúčinnějším lékem. Jedna injekce 0,6 MIU vodního prokain penicilinu G zaručuje účinnou sérovou koncentraci 24 hodin. Prokain penicilin G 0,3 MIU v olejové suspenzi s 2% aluminium monostearátem (PAM) udržuje účinnou hladinu penicilinu 72 hodin. Jedna dávka 2,4 MIU benzatin benzylpenicilinu zaručuje účinnou koncentraci penicilinu v krvi přibližně 2 týdny.

Podle návrhu WHO se doporučuje pro časnou syfilis primární, pro sekundární a latentní syfilis do dvou let vodní prokain penicilin G 0,6 MIU 10 po sobě následujících dnů. Alternativou je doxycyklin 200 mg denně po 21 dní. Pro pozdní latentní stadia (po 2 letech) se doporučuje vodní prokain penicilin G 0,6 MIU denně 15 dní. Alternativou je roxitromycin 150 mg po 12 hodinách po 4 týdny nebo ceftriaxon 1g denně po 14 dní.

7.2 Terapie v graviditě

U těhotných žen s časnou syfilis je léčba stejná jako u časně syfilis, dostatečně také kryje plod. U gravidních žen s latentní infekcí léčba odpovídá způsobu terapie netěhotných osob stejného stadia. U nemocných alergických na penicilin se doporučují cefalosporiny, nikdy ne tetracyklin. Erytromycin neaplikujeme po 3. měsíci (selhání léčby u dítěte). Nejúčinnější je stále penicilin. Při podezření na alergii na PNC je třeba provést RAST, Prick test i.d. Kortikosteroidy podáváme k zábraně Jarisch-Herxheimerovy reakce (hrozí předčasný porod, fetální poškození).

Zásady

Každá gravidní žena musí být vyšetřena na počátku gravidity. Séropozitivní je nutno považovat za infekční a je nutná léčba. Vyšetření opakovat ve 3. trimestru a při porodu. Zajišťovací léčby matky je nutná v případech, kdy matka nebyla léčena, byla léčena méně než měsíc před porodem, nebyla léčena penicilinem, nedošlo k poklesu titrů, nemá dokumentaci, nebyla sérologicky kontrolována.

Léčba dítěte je nutná, když je rtg pozitivní, má reaktivní IgM-FTA-ABS, reaktivní VDRL v likvoru, abnormality v likvoru, kvantitativní titry 4× vyšší než u matky, u matky zjištěn relaps, ačkoliv byla léčena, přesto, že je dítě bez nálezu.

7.3 Léčba lues connata

Kojenci: Krystalický penicilin 150 000 j./kg/den (6 dávek i.v. po 4 hodinách), 2 týdny.

Starší kojenci a děti: 300 000 j./kg/den i.v. (50 000 j. každé 4 hodiny), 2 týdny.

Při normálním likvoru: benzathine PNC 2,4 mil. j. Vyšetření v 1., 2., 3., 6., 12. měsíci (likvor v 6. a 12. měsíci). Přeléčení v případě, že neklesnou titry za 6 měsíců nebo když pleocytóza trvá ještě za 2 roky.

Literatura

1. Schöfer, H.: Behandlung der Syphilis. Hautarzt 56:141, 2005.
2. Jedličková, A.: Antimikrobiální terapie. 2. rozšířené vydání 2005, s. 217.
3. Resl, V., et al.: Venerologie. Praha, Karolinum 1997.
4. Sexually Transmitted Diseases Treatment. Guidelines CDC. MMWR. 42:1,1993.
5. Bernstein, D., et al.: Recently acquired syphilis in the elderly population. Arch. int. Med. 152:330,1992.

H. Duchková, Stará 2520/A 45, 400 11 Ústí nad Labem