

OLIWIA JAKUBOWICZ

## KIŁA – REALNE ZAGROŻENIE – CZĘŚĆ II

### *SYPHILIS – REAL THREAT – PART II*

Katedra i Klinika Dermatologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

---

#### Streszczenie

W rozpoznaniu kiły bardzo istotną rolę odgrywają wyniki badań laboratoryjnych, potwierdzających zakażenie *Treponema pallidum*. Ponadto bierze się pod uwagę obraz kliniczny oraz dokładnie zebrany wywiad epidemiologiczny. Lekiem z wyboru w leczeniu kiły pozostaje penicylina, której dawkowanie i czas terapii zależą od postaci oraz czasu trwania choroby. W drugiej części artykułu dotyczącego kiły przedstawiono w sposób bardzo szczegółowy metody diagnostyczne choroby oraz najnowsze zalecenia dotyczące terapii.

SŁOWA KLUCZOWE: kiła, diagnostyka laboratoryjna kiły, leczenie.

#### Summary

In syphilis diagnosis an important role is linked to results of laboratory tests, confirming infection with *Treponema pallidum*. Moreover the clinical picture and carefully gathered epidemiology research are being taken into account. The drug of choice is penicillin, while dosing and time of therapy depend on the form and the duration of the disease. In the second part of article regarding syphilis the diagnostics methods of diseases and the newest recommendations concerning therapy were presented in very detailed way.

KEY WORDS: syphilis, laboratory diagnostics of syphilis, treatment.

---

#### **Diagnostyka**

Rozpoznanie kiły opiera się na obrazie klinicznym, dokładnie zebranych wywiadzie epidemiologicznym oraz wynikach badań laboratoryjnych, potwierdzających zakażenie krętkiem bladym. Diagnostyka bezpośrednia kiły pozwala na wykazanie obecności *T. pallidum* w skórze lub w innych tkankach, natomiast podstawę diagnostyki pośredniej choroby stanowi wykrywanie przeciwciał przeciwko krętkom bladym w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym. W przypadku obecności sączących zmian kiły I i II okresu oraz kiły wrodzonej wczesnej bezpośrednią metodę identyfikacji krętków białych z wyboru stanowi badanie w ciemnym polu widzenia mikroskopu świetlnego. Ograniczenia metody dotyczą zmian chorobowych umiejscowionych w obrębie jamy ustnej lub w okolicy odbytu. Związane jest to z obecnością w tych okolicach krętków saprofitycznych oraz trudnościami w odróżnieniu ich od patogennych *T. pallidum*. Alternatywę stanowi metoda immunofluorescencji bezpośredniej, zalecana w przypadkach klinicznego podejrzenia kiły i ujemnych wyników badań serologicznych. W przypadku trudności w interpretacji wyników badań serologicznych można zastosować bardzo czułe badanie zakaźności materiału pobranego od chorego dla królika doświadczalnego (rabbit infectivity testing – RIT) lub metody amplifikacji kwasów nukleinowych (polymerase chain reaction – PCR). Dodatkowo wyniki uzyskane przy zastosowaniu tych metod stanowią najbardziej wiarygodne potwierdzenie kiły [1–14].

W diagnostyce serologicznej choroby zastosowanie znajdują dwie grupy odczynów:

- niekrętkowe (klasyczne, nieswoiste), które za pomocą antygenów lipidowych wykrywają reaginy kiłowe (RPR – rapid plasma reagin card; USR – unheated serum reagin test oraz VDRL – Venereal Disease Research Laboratory)
- krętkowe (swoiste), za pomocą których wykrywamy przeciwciała przeciwko krętkom bladym np. TPHA (*Treponema pallidum* haemagglutination assay); FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption test) czy TPI (*Treponema pallidum* immobilization test) [1–2].

Odczyny niekrętkowe wykrywają przeciwciała przeciwlipidowe klasy IgG i IgM, tworzące się w odpowiedzi na lipidy krętka i znajdują zastosowanie głównie w badaniach przesiewowych choroby. Czułość wszystkich odczynów niekrętkowych jest podobna i zmienna w poszczególnych okresach choroby, dla kiły I okresu wynosi ona 80%, dla kiły II okresu i utajonej wczesnej – 100%, natomiast dla kiły utajonej i objawowej późnej – 71%. Dodatkowo wyniki odczynów pojawiają się w 5–6 tygodniu zakażenia, a ich miano szybko wzrasta. Miano VDRL powyżej 1:16 sugeruje czynną postać zakażenia, niskie (1:8) natomiast może utrzymywać się przez wiele lat po leczeniu kiły późnej. Jeżeli miano nie ulega obniżeniu po leczeniu kiły objawowej wczesnej w okresie 3 miesięcy lub w przypadku kiły utajonej wczesnej po 6–12 miesiącach należy podejrzewać rozwój kiły układu nerwowego. Odczyny klasyczne znajdują zastosowanie w monitorowaniu skuteczności leczenia – czterokrotny wzrost ich miano sugeruje niepowodzenie terapeutyczne lub reinfekcję.

Falszywie dodatnie wyniki odczynów klasycznych, czyli odczyny biologicznie mylne dotyczą około 1% pacjentów i występują m.in. w chorobach autoimmunologicznych, w świeżym zawale mięśnia sercowego oraz w czasie ciąży. Wyniki fałszywie ujemne mogą wystąpić w zakażeniu HIV oraz u 1–2% chorych na kiłę II okresu, u których wysoki poziom przeciwciał uniemożliwia reakcję sklączkowania (tzw. reakcja prozonalna), jednak po rozcieńczeniu surowicy uzyskuje się wówczas wyniki dodatnie [1–2, 9, 11–12, 15–18].

Odczyny krętkowe znajdują zastosowanie w diagnostyce kiły jako odczyny weryfikujące, potwierdzające wyniki odczynów niekrętkowych. Jako antygeny wykorzystuje się w nich antygeny naturalne krętka (żywe lub utrwalone komórki *T. pallidum*, fragmenty krętków rozbitych za pomocą ultradźwięków), a w najnowszych używa się białka uzyskanego metodą rekombinacji w komórkach *Escherichia coli* lub syntetycznie. W praktyce w naszym kraju najczęściej używa się odczynu immunofluorescencji krętków – FTA, jego modyfikacji absorpcyjnej – FTA-ABS oraz odczynu biernej hemaglutynacji – TPHA. W kile II okresu i późniejszych stadiach choroby swoistość i czułość odczynów FTA-ABS i TPHA jest bardzo wysoka i wynosi od 94 do 100%. W najwcześniejszym okresie choroby wartość diagnostyczna odczynu immunofluorescencji jest większa niż odczynu hemaglutynacji. Wynika to z szybkiej pozytywizacji odczynu – już w pierwszym tygodniu trwania objawu pierwotnego, a nawet pod koniec okresu wylegania. Po leczeniu miano odczynów spada, ale mogą one pozostać trwale dodatnie [1–2, 5, 14–16].

Odczyn FTA – wykrywa przeciwciała skierowane przeciw białkowemu antygenowi grupowemu, wspólnemu dla rodziny *Spirochetaceae* i z tego powodu nie znajduje zastosowania w diagnostyce kiły. Z powodzeniem stosowany jest natomiast w ocenie dynamiki procesu chorobowego oraz kontroli wyników leczenia. Wstępna absorpcja badanej surowicy antygenami uzyskanymi z krętków hodowlanych pozwala na usunięcie przeciwciał skierowanych przeciwko krętkom saprofitycznym, co zdecydowanie zwiększa swoistość odczynu FTA-ABS, dzięki czemu jest on powszechnie stosowany w weryfikacji serologicznego rozpoznania kiły. W diagnostyce kiły wrodzonej oraz najwcześniejszych okresów zakażenia kiłowego stosowana jest modyfikacja odczynu – IgM FTA-ABS. Odczyn TPHA wysoką czułością w późniejszych okresach zakażenia zdecydowanie przewyższa inne odczyny kiłowe, stąd znajduje praktyczne zastosowanie w przypadkach wątpliwych. Technika odczynu unieruchamiania krętków (TPI) jest bardzo pracochłonna i kosztowna, i polega na zjawisku unieruchamiania, w obecności czynnego dopełniacza, żywych patogennych krętków, pasażowanych na jądrach króliczych. W ostatnim czasie wskazania do zastosowania odczynu TPI zostały bardzo ograniczone, jednak w naszym kraju odczyn ten pozostaje kryterium weryfikacji serologicznego rozpoznania kiły [1–2, 5, 14–16].

Odczyny immunoenzymatyczne zostały wprowadzone do diagnostyki kiły w połowie lat 70-tych XX wieku. Ich zasada opiera się na wykazaniu reakcji antygen-przeciwi-

ciało drogą inkubacji kompleksu z surowicą odpornościową sprzężoną z enzymem i umożliwia automatyzację wykonywania odczynów. Opisano wiele modyfikacji kiłowych odczynów immunoenzymatycznych, zależnie od użytego antygeny. Są one rekomendowane zarówno do badań przesiewowych, a także jako odczyny potwierdzające. Niestety wysoka cena ogranicza ich powszechne zastosowanie w naszym kraju [1–2, 5, 14–16].

Za pomocą odczynu Western-blot można wykryć swoiste przeciwciała przeciwko białkowym antygenom krętka. Wynik uważa się za dodatni, gdy w badanej surowicy obecne są przeciwciała przeciwko 3 spośród 4 antygenów krętka o masie cząsteczkowej 15, 17, 44,5 i 47 kDa [5, 14].

### Leczenie

Antybiotykiem z wyboru w leczeniu kiły pozostaje penicylina. Dawkowanie i czas leczenia zależą od postaci oraz czasu trwania choroby [14]. Zgodnie z zaleceniami IUSTI (International Union Against Sexually Transmitted Infections) z 2008 roku w kile wczesnej objawowej oraz utajonej można zastosować jednorazową iniekcję domięśniową penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln jednostek, alternatywę stanowi 10–14-dniowa kuracja penicyliną prokainową w dawce 0,6 mln jednostek/dobę. W przypadku udowodnionej nadwrażliwości na penicylinę lub w razie odmowy leczenia parenteralnego zastosowanie znajdują antybiotyki alternatywne: doksycyklina (200 mg/dobę), tetracyklina (4 x 500 mg), erytromycyna (4 x 500 mg) oraz azytromycyna (2 g). Trzy pierwsze leki powinny być stosowane przez okres 2 tygodni, w przypadku azytromycyny wystarczające jest zastosowanie jednorazowej dawki. W leczeniu kiły późnej utajonej, sercowo-naczyniowej i kilakowej leczenie penicyliną prokainową powinno trwać od 17 do 21 dni, natomiast leczenie alternatywne należy wydłużyć do 28 dni (doksycyklina, tetracyklina, erytromycyna). Można także zastosować 3 iniekcje penicyliny benzatynowej po 2,4 mln jednostek (w 1., 8. i 15. dniu). W leczeniu kiły ośrodkowego układu nerwowego należy stosować penicylinę benzylową drogą dożylną w dawce 12–24 mln jednostek na dobę przez 18–21 dni lub penicylinę prokainową w iniekcjach domięśniowych w dawce 1,2–2,4 mln jednostek na dobę łącznie z doustnie podawanym probenecidem (4 x 500 mg/dobę) przez 10–17 dni. Terapię alternatywną stanowi 28-dniowe leczenie doksycykliną w dawce 2 x 200 mg na dobę. U kobiet ciężarnych w przypadku kiły wczesnej stosuje się jednorazową iniekcję penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln jednostek na dobę (można ewentualnie dawkę powtórzyć w 8 dniu) lub penicylinę prokainową w dawce 0,6–1,2 mln jednostek na dobę przez 10–14 dni. W leczeniu kiły późnej zastosowanie znajduje erytromycyna w dawce 4 x 500 mg przez 14 dni (dodatkowo leczenie doksycykliną po porodzie) albo ceftriakson 500 mg domięśniowo przez 10 dni.

W leczeniu kiły wrodzonej należy zastosować jeden z poniższych schematów:

- penicylina benzylowa 150 000 jednostek/kg m.c./dobę dożylnie przez 10–14 dni

- penicylina prokainowa 50 000 jednostek/kg m.c./dobę domięśniowo przez 10–14 dni
- penicylina benzatynowa 50 000 jednostek/kg m.c. domięśniowo w dawce jednorazowej (przy prawidłowym wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego).

Po zakończeniu leczenia wszyscy chorzy podlegają kontrolnym badaniom klinicznym oraz serologicznym. Czas obserwacji zależy od okresu choroby oraz od zachowania się odczynów [1–2, 19].

W przebiegu leczenia kiły mogą wystąpić następujące powikłania:

1. Wstrząs anafilaktyczny – jest to najostrejsza postać reakcji anafilaktycznej, będąca stanem zagrożenia życia. Jedną z najczęstszych przyczyn wystąpienia wstrząsu stanowi penicylina.
2. Odczyn Jarischa, Herxheimera i Łukasiewicza – charakteryzuje się on wystąpieniem gorączki, zaostrzeniem zmian chorobowych, obrzękiem węzłów chłonnych, osłabieniem, bólami głowy, bólami mięśni oraz leukocytozą z limfopenią. Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu pierwszych 12 godzin leczenia. Skórne objawy odczynu dotyczą blisko połowy chorych z reakcją gorączkową. Można zapobiegać wystąpieniu odczynu przez podanie glikokortykosteroidów 24 godziny przed włączeniem leczenia przeciwkłótkowego.
3. Reakcja pseudoanafilaktyczna (zespół Hoigne'a) – jest to zespół objawów neurologicznych, do rozwoju których dochodzi po domięśniowym podaniu penicyliny prokainowej. Patomechanizm reakcji pozostaje niejasny, prawdopodobnie związany jest z przedostawaniem się prokainy do drobnych naczyń, w następstwie czego dochodzi do powstania mikrozatorów lub toksycznym działaniem prokainy na tkankę mózgową. Objawy pojawiają się w kilkanaście sekund do kilku minut od podania leku. Zespół charakteryzuje się między innymi występowaniem panicznego lęku przed śmiercią, halucynacjami, parastezjami, omamami słuchowymi oraz wzrokowymi. Objawy utrzymują się zwykle około 15 min. W leczeniu zastosowanie znajdują leki sedatywne i przeciwdrgawkowe [1–2, 20].

### Piśmiennictwo

1. Chodynicka B., Serwin A.B., Klepacki A.: Kiła. Choroby przenoszone drogą płciową. TF Mroczkowski (red.). Czelej, Lublin 2006, 245-330.
2. Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M.: Choroby przenoszone drogą płciową. Kiła. Braun-Falco Dermatologia. Gliński W. (red. wyd. pol.). Czelej, Lublin 2010, tom I, 263-283.
3. Jabłońska S.: Kiła. Choroby weneryczne. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1962, 11-34.
4. Anderson J., Mindel A., Tovey S.J. et al.: Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. Diagnosis, treatment and follow-up. *Gnitourin Med.*, 1989, 65, 239-41.

5. Żaba R.: Postępy w diagnostyce kiły. *Prz. Dermatol.*, 2000, 88, 125-34.
6. Ficarra G., Carlos R.: Syphilis: The Renaissance of an Old Disease with Oral Implications. *Head and Neck Pathol.*, 2009, 3, 195-206.
7. Kent M.E., Romanelli F.: Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann. Pharmacother.*, 2008, 42, 22-36.
8. Jakubowicz O., Żaba R., Czarnecka-Operacz M.: Serological tests for syphilis performed in the Sexually Transmitted Diseases Diagnostic Laboratory in Poznań between 2000-2004. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2011, 28, 1, 30-35.
9. Jakubowicz O., Żaba R., Czarnecka-Operacz M.: Badania serologiczne w kierunku kiły wykonane w Pracowni Diagnostyki Chorób Przenoszonych Drogą Płciową w Poznaniu w latach 2005-2009. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2010, 27, 4, 275-281.
10. Bruisten S.M., Cairo I., Fennema H. et al.: Diagnosing genital ulcer disease in clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, the Netherlands. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, 39, 601-5.
11. Ratnam S.: The laboratory diagnosis of syphilis. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, 2005, 16, 45-51.
12. Seña A.C., White B.L., Sparling F.: Novel Treponema pallidum Serologic Tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *CID*, 2010, 51, 700-708.
13. Marangoni A., Moroni A., Accardo S., Cevenini R.: Laboratory diagnosis of syphilis with automated immunoassays. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2009, 23, 1-6.
14. Serwin A.B., Chodynicka B.: Diagnostyka bezpośrednia kiły – współczesne standardy i kierunku badań. *Prz. Epidemiol.*, 2006, 60, 795-801.
15. Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H.: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, 6, 241-48.
16. Egglestone S.I., Turner A.J.L.: Serological diagnosis of syphilis. *Commun. Dis. Public. Health*, 2000, 3, 158-62.
17. Hook E.W.III, Marra C.M.: Acquired syphilis in adults. *New. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1060-1068.
18. Alam F., Argiriadou A.S., Hodgson T.A. et al.: Primary syphilis remains a cause of oral ulceration. *Br. Dent. J.*, 2000, 189, 352-4.
19. 2008 European Guideline on the Management of Syphilis. [www.iusti.org](http://www.iusti.org).
20. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D. i wsp.: Leksykon alergicznych chorób skóry i reakcji polekowych. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2009.

### Adres do korespondencji:

lek. med. Oliwia Jakubowicz  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań,  
e-mail: oliwia.jakubowicz@gmail.com