

Sifilis danas

Syphilis Today

Branka Marinović, Jasna Lipozenčić, Ines Lakoš Jukić

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Sifilis je spolno prenosiva zarazna bolest uzrokovana spirohetom *Treponema pallidum*. Prenosi se ponajprije spolnim putem, a u rijetkim slučajevima moguć je i transplacentarni prijenos. Bolest zahvaća različita tkiva i organske sustave, u prvom redu kožu, kardiovaskularni, koštani i središnji živčani sustav. Sifilis danas nije jedan od vodećih javnozdravstvenih problema, međutim, prisutan je, a posljednjih godina zamijećen je i blagi porast zaraženih "de novo", kao i udruženost s drugim spolno prenosivim infekcijama (klamidije, HIV). Ovaj porast bilježi se i u nama susjednim zemljama u kojima se broj oboljelih povećava tijekom posljednja dva desetljeća. Prema trajanju bolesti sifilis se dijeli na rani i kasni sifilis, a na temelju kliničke slike bolest se dijeli u tri stadija. Sifilis je prozvan "velikim imitatorom" ubrzo nakon njegova otkrića zbog raznolikosti kliničkih slika kojima se očituje. Stoga je poznavanje različitosti kliničkih slika u raznim stadijima sifilisa važno, kako u okviru rane dijagnostike sifilisa tako i u diferencijalnoj dijagnostici različitih bolesti, osobito onih koje se pojavljuju na koži. Dijagnoza sifilisa temelji se na anamnezi, kliničkoj slici te laboratorijskim testovima. Lijek izbora za terapiju sifilisa je penicilin koji se u različitim stadijima i fazama bolesti primjenjuje u različitoj dozi. U slučaju preosjetljivosti na penicilin terapija se može provesti doksiciklinom ili azitromicinom. Nakon provedene terapije nužno je redovito kontrolirati bolesnika te na taj način utvrditi je li terapija uspješno provedena.

Gljučne riječi: sifilis, klinička slika, dijagnostika, terapija

Summary Syphilis is a sexually transmitted disease caused by the spirochetal bacterium *Treponema pallidum*. The route of transmission of syphilis is almost always through sexual contact. Transplacental transmission has been also recorded although rarely. This disease affects various tissues and organ systems, primarily skin, and cardiovascular, skeletal and central nervous systems. Although syphilis does not represent a major public health problem, it is still present and it has even recorded a mild increase over the last years and has occurred in combination with other sexually transmitted infections (chlamydiae, HIV). This increase has been also recorded in neighboring countries over the last two decades. According to its duration, syphilis can be either early or late. On the basis of its clinical picture, it can be divided into three stages. The disease was dubbed the "Great Imitator" soon after its discovery due to the diversity in its clinical picture. Therefore, the knowledge of its clinical picture in early stages of the disease is important both for its diagnosis and for the differential diagnosis of various diseases, particularly skin diseases. The diagnosis of syphilis is based on anamnesis, clinical picture and laboratory tests. The drug of choice for the treatment of syphilis is penicillin, which is given in different doses in different stages of the disease. In hypersensitivity to penicillin, doxycycline or azithromycin may be used. Follow-up is necessary to verify whether the therapy has been successful.

Key words: syphilis, clinical picture, diagnostic, treatment

Sifilis (sinonim: lues) kronična je zarazna bolest uzrokovana spirohetom *Treponema (T.) pallidum*. Bolest se najčešće prenosi spolnim kontaktom, rjeđe transplacentarno od zaražene majke na plod, dok je prijenos bolesti transfuzijom ili slučajnom inokulacijom danas izuzetno rijedak. Bolest može zahvatiti različita tkiva i organske sustave, među kojima kožu, krvožilni, koštani i središnji živčani sustav (1-3).

Epidemiologija

Krajem 19. i početkom 20. stoljeća sifilis je bio jedan od glavnih javnozdravstvenih problema. Pretpostavlja se da

je u to doba 10% populacije Europe i Sjedinjenih Američkih Država (SAD) bilo zaraženo sifilisom (3). Epidemiološka se slika znatno promijenila uvođenjem penicilina u terapiju 40-ih godina 20. stoljeća, ali i uspješnim provođenjem edukativno-preventivnih mjera koje su započele krajem Drugoga svjetskog rata (3). Osamdesetih godina 20. stoljeća zamijećen je ponovni porast broja oboljelih od sifilisa, koji se povezuje s porastom promiskuiteta, većim migracijama stanovništva, ali i sve većim brojem ovisnika o drogama te pojavom infekcije HIV-om (od engl. *human immunodeficiency virus*). U Europi je najveći porast broja oboljelih zabilježen u zemljama bivšega Sovjetskog Saveza, Bugarskoj i Rumunjskoj. Svjetska zdravstvena organizacija izvješćuje o oko 12 milijuna novooboljelih od sifilisa na godinu,

od čega se najveći broj oboljelih bilježi u Africi i Aziji (4). U Hrvatskoj, podaci o oboljelima od sifilisa postoje od sredine 20. stoljeća kada je uvedeno obvezatno prijavljivanje oboljelih, ali i kada su osnovani tzv. antivenerični dispanzeri. Podaci o novooboljelima od sifilisa u Republici Hrvatskoj objavljuju se u Godišnjaku Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) koji se objavljuje u tiskanom obliku te na mrežnim stranicama HZJZ-a. Prema podacima dobivenim posljednjih deset godina, u Hrvatskoj se godišnje prijavi 40-50 novooboljelih (5). Ovdje valja napomenuti da stvaran broj oboljelih nije uvijek u skladu sa statističkim podacima koje nalazimo u literaturi, pa tako ni u ovom Godišnjaku. Ovi podaci ovise o savjesnu prijavljivanju bolesnika od strane liječnika, kao i o suradnji između zaraženih osoba i zdravstvene službe. Stoga je s obzirom na neujednačenost izvještavanja u praksi realno uspoređivanje podataka među različitim zemljama gotovo nemoguće (6).

Uzročnik

Spiroheta *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, uzročnik sifilisa, pripada rodu *Treponema*, koji uz rod *Borrelia*, pripada porodici Spirochaetaceae i redu Spirochaetales. Uz nju, članovi istog roda su *T. pallidum* subsp. *pertenue*, *T. carateum* i *T. pallidum* subsp. *endemicum*. Uz ove, za ljude patogene treponeme, istom rodu pripada još šest vrsta treponema nepatogenih za ljude. Treponeme patogene za ljude ne razlikuju se morfološki, imaju zajedničke antigene i visok stupanj podudarnosti DNK (7). Ovaj je podatak važan, jer upravo ta podudarnost može otežavati interpretaciju seroloških testova za sifilis u bolesnika koji dolaze iz područja gdje su česte druge treponematoze. Za razliku od ostalih spiroheta koje su primarno krvni paraziti, *T. pallidum* je tkivni parazit. Prenosi se direktnim kontaktom, a u organizam ulazi kroz nevidljiva oštećenja na koži ili sluznici, odakle se prenosi u regionalne limfne čvorove u kojima se umnaža dok se ne dosegne dovoljan broj uzročnika koji mogu uzrokovati klinički jasnu bolest (1-3).

Način prijenosa

Bolest se prenosi direktnim seksualnim kontaktom sa zaraženom osobom. Vjerojatnost prijenosa nakon jednog seksualnog kontakta s osobom oboljelom od ranog sifilisa iznosi 30-50%. Na prijenos infekcije utječu različiti čimbenici, među ostalima broj ekspozicija, tip seksualne aktivnosti te morfologija i distribucija lezija kod partnera oboljelog od sifilisa. U kasnom stadiju sifilisa mogućnost prijenosa je vrlo niska i odnosi se ponajprije na transplacentarni prijenos od zaražene majke na plod. Danas je prijenos infekcije transfuzijom gotovo isključen zbog redovitih obaveznih seroloških testiranja krvi davaoca, ali i nemogućnosti preživljavanja treponeme tijekom procesa pohranjivanja krvi (8).

Klinička slika

Sifilis se može u svom tijeku manifestirati različitim kliničkim slikama koje se još od 19. stoljeća klasificiraju u primarni, sekundarni i tercijarni stadij bolesti. Uz ovu klasifikaciju bolesti danas se, radi lakšeg određivanja trajanja terapije, bolest dijeli na rani i kasni sifilis (1-3). Europski centar za kontrolu bolesti (engl. *European Center for Disease Prevention and Control*, ECDC) u rani sifilis svrstava sve manifestacije bolesti do kraja prve godine od infekcije, dok u kasni sifilis ubraja sve manifestacije bolesti nakon tog razdoblja (9). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organisation*, WHO) trajanje ranog sifilisa je dvije godine, dok se u kasni sifilis ubrajaju sve manifestacije bolesti nakon tog razdoblja (10). Naša klinička praksa sklona je definirati rani sifilis prema ECDC-a, dakle do godinu dana nakon infekcije. U rani se sifilis ubrajaju primarni, sekundarni i rani latentni stadij sifilisa, dok se u kasni sifilis ubrajaju kasni latentni stadij sifilisa, tercijarni sifilis i neurosifilis.

Primarni stadij sifilisa započinje nakon inkubacije od 9 do 90 dana, prosječno tri tjedna. Na mjestu ulaska uzročnika nastaje tamnocrvena makula koja prelazi u inflamiranu papulu, da bi u središtu papule nastala ulceracija, koja je bezbolna (tvrđi čankir, *ulcus durum*). Promjene su najčešće solitarne, iako se u rjeđim slučajevima vide multiple lezije. Lokalizirane su najčešće u području vanjskog spolovila – kod muškaraca na glansu penisa i koronarnom sulku, a kod žena na velikim i malim stidnim usnama. Primarni stadij sifilisa uvijek je praćen regionalnom limfadenopatijom (1-3). Međutim, broj ekstragenitalno smještenih lezija je u porastu i u skladu je sa životnim i seksualnim navikama zaraženih osoba (11, 12). Ako se ne liječi, *ulcus durum* obično spontano regredira nakon 4-6 tjedana, ne ostavljajući ožiljak, dok uz terapiju epitelizira nakon 1-2 tjedna. U oko 50% neliječenih bolesnika s primarnim sifilism bolest progredira u sekundarni stadij, dok ostalih 50% ulazi u stadij latencije (1).

Sekundarni stadij sifilisa započinje 9-10 tjedana nakon infekcije, odnosno 6-7 tjedana nakon pojave primarne lezije, a nastaje kao posljedica hematogenog i limfogenog raspada uzročnika. Simptomi sekundarnog stadija mogu biti vrlo raznoliki i mogu oponašati različite dermatoze te je upravo na temelju tog stadija bolesti sifilis nazivan velikim imitatorom (2, 3). Ta raznolikost simptoma može u početku otežati postavljanje dijagnoze, jer mnogi slučajevi u ranom stadiju sekundarnog sifilisa budu neprepoznati. U oko 80% slučajeva zahvaćene su koža i sluznice, iako u ovom stadiju bolesti mogu biti zahvaćeni i unutarnji organi (2). Međutim, u svih bolesnika stadiji nisu jasno razgraničeni te se ne pojavljuju uvijek očekivanim redom. Često nema oštre granice između primarnog i sekundarnog stadija sifilisa te se u literaturi navodi podatak da se primarni i sekundarni stadij sifilisa preklapaju u oko 30% bolesnika (13). Tako se u tih bolesnika istodobno nađu simptomi i primarnog i sekundarnog stadija sifilisa. U oko 60% bolesnika sekundarni je sifilis prva manifestacija sifilisa, jer primarni stadij prođe nezamijećen (13).

Manifestacijama na koži mogu prethoditi opći, nespeci-

fični simptomi poput slabosti, vrućice, glavobolje, mialgija, grlobolje te generalizirane limfadenopatije. Specifične promjene na koži i sluznicama – egzantemi i enantemi – nazivaju se i sifilidi. Bogate su treponemama, osobito one smještene na sluznicama. Egzantem može biti makulozan, makulopapulozan, papulozan, papuloskvamozan i anularan. Rjeđe se nađu nodularne i pustulozne lezije, dok se vezikulobulozne promjene nalaze samo u kongenitalnom sifilisu (1-3). Zaseban oblik je maligni sifilis, rijedak oblik, koji se najčešće pojavljuje u bolesnika s imunodeficiencijom, a karakterizira ga nastanak dubokog ulkusa, mekanih rubova, koji je prekriven debelom, nečistom krustom. Uz manifestacije na koži bolesnici, s izuzetkom onih s malignim sifilismom, imaju difuznu limfadenopatiju (13). Od ostalih simptoma koji se javljaju u sekundarnom stadiju sifilisa treba spomenuti poremećaje pigmentacije (češće hipopigmentacije), poremećaje rasta kose (alopecia specifica diffusa i alopecia specifica areolaris) te sifilitičku anginu (1). Od 40 do 50% bolesnika u sekundarnom stadiju sifilisa ima zahvaćen središnji živčani sustav (SŽS), što se klinički najčešće manifestira glavoboljom, uz patološke laboratorijske nalaze. S obzirom na mogućnost nastanka kasnih komplikacija u obliku neurosifilisa, ove bolesnike treba tretirati s osobitom pozornosti (14).

Latentni stadij sifilisa pojavljuje se između klinički jasnih stadija sifilisa. U ovom se stadiju u bolesnika ne nalaze kliničke manifestacije bolesti, dok laboratorijski nalazi govore u prilog postojanju sifilisa. Kao poseban oblik latentnog sifilisa spominje se *syphilis incognito* koji se otkriva rutinskim serološkim pretragama, najčešće u okviru obrade dobrovoljnih davalaca krvi ili u preoperativnoj obradi. Ovaj je oblik posljedica ili primjene antibiotske terapije u ranom stadiju bolesti zbog neke druge indikacije, ili može biti rezultat previda primarnog ili neprepoznavanja sekundarnog stadija bolesti (3).

Tercijarni stadij sifilisa je danas rijedak. Pojavljuje se obično 10 godina nakon infekcije, međutim pojava bolesti moguća je i znatno ranije i znatno kasnije (8). Bolest se pojavljuje u neliječenih ili neadekvatno liječenih bolesnika. Klinički se manifestira promjenama na koži i sluznicama te promjenama na drugim organima, ponajprije kardiovaskularnom i središnjem živčanom sustavu (3).

Konatalni sifilis nastaje kao posljedica prodora treponeme od zaražene majke na plod, najčešće nakon 18. tjedna trudnoće. Klinička slika, odnosno ishod trudnoće ovisi o masivnosti procesa i vremenu infekcije (15).

Koinfekcija sifilismom i HIV-om. Oko 50% bolesnika zaraženih sifilismom istodobno boluje od još jedne spolno prenosive bolesti, od kojih je oko 25% HIV-pozitivnih bolesnika. Istodobno infekcija *T. pallidum* i HIV-om privlači osobitu pozornost s obzirom na to da ova koinfekcija može znatno promijeniti kliničku sliku i tijekom bolesti, što može otežati postavljanje dijagnoze (16).

Dijagnoza

Dijagnoza sifilisa postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza. U laboratorijskoj dija-

gnostici sifilisa, s obzirom na nemogućnost uzgoja *T. pallidum*, osobito su korisne direktne i indirektne laboratorijske metode dokazivanja prisutnosti treponeme. U direktne metode ubrajaju se patohistološka pretraga, detekcija živih *T. pallidum* tehnikom mikroskopiranja u tamnom plju te identifikacija gena *T. pallidum* metodom PCR. U indirektne metode ubrajaju se serološke pretrage koje se dijele na nespecifične (netreponemske) i specifične (treponemske) (1-3).

Dijagnostički algoritmi u današnje su vrijeme podložni modifikacijama te uz postojeće smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (10) i Centra za kontrolu bolesti (CDC) (17), mnoge europske zemlje primjenjuju algoritme prilagođene aktualnim prilikama u pojedinoj zemlji. Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za dijagnostiku sifilisa i lajmske bolesti izradio je Postupnik za dijagnostiku i terapiju sifilisa u kojem su testovi grupirani u tri kategorije: testove otkrivanja, testove potvrđivanja i testove za praćenje aktivnosti bolesti. U testovima otkrivanja uvijek su uvršteni jedan netreponemski i jedan treponemski test (najčešće VDRL i TPHA). Upotreba samo netreponemskog testa, što je nekad bio običaj, danas se smatra nedostatnom zbog mogućnosti lažno negativnih rezultata, odnosno lažno pozitivnih testova koji se mogu pojaviti u različitim bolestima, poput bolesti vezivnog tkiva. Ako su testovi otkrivanja pozitivni, potrebno je učiniti potvrdne testove. Za potvrđivanje infekcije najčešće se upotrebljavaju testovi IgM i IgG FTA-ABS te kvantitativni VDRL-test. Praćenjem titra VDRL-testa može se saznati mnogo o aktivnosti bolesti. Naime, četverostruki porast titra govori o svježoj infekciji ili reinfekciji, perzistencija titra govori o neadekvatno provedenoj terapiji, dok četverostruki pad titra govori u prilog djelotvorno provedenoj terapiji. Kao test za praćenje aktivnosti bolesti, ali u prvom redu za potvrđivanje konatalnog sifilisa upotrebljava se test 19S-IgM-FTA-ABS (18). Kod praćenja aktivnosti bolesti i procjene uspješnosti terapije uvijek se preporučuje upotreba istovjetnih testova radi lakše usporedbe.

Terapija sifilisa

Cilj je terapije preveniranje prijenosa uzročnika i izbjegavanje kasnih komplikacija u zaraženih bolesnika. Iako postoje različite sheme provođenja terapije sifilisa, svima je zajednička terapija izbora penicilin. On ima sposobnost prodiranja u sve tjelesne tekućine te mogućnost prijelaza placentalne i likvorske barijere. Osim toga za sada nema naznaka da je *T. pallidum* razvila rezistenciju prema penicilinu (1-3). Kao što je prethodno navedeno u svijetu postoje različiti stavovi o trajanju terapije (9, 10).

Sukladno Postupniku, u Hrvatskoj se rani sifilis liječi benzatin penicilinom G u dozi od 2,4 mil. IJ intramuskularno u jednoj dozi. U slučaju preosjetljivosti na penicilin može se primijeniti doksiciklin od 100 mg dva puta na dan tijekom 14 dana. Nakon provedene terapije bolesnika je potrebno kontrolirati nakon 3, 6 i 12 mjeseci. Ako 3 mjeseca nakon provedene terapije ne dođe do adekvatnog pada titra VDRL-a (četverostrukog) ili u slučaju perzistiranja kliničkih

simptoma, nužno je učiniti obradu likvora.

Kasni se sifilis (osim neurosifilisa) liječi također benzatin penicilinom G u ukupnoj dozi od 7,2 mil. IJ podijeljeno u 3 pojedinačne doze od 2,4 mil IJ svakih 7 dana. Kod preosjetljivosti na penicilin može se primijeniti doksiciklin od 100 mg dva puta na dan tijekom 28 dana.

Neurosifilis se liječi kristalnim penicilinom G u dozi od 24 mil. IJ iv. na dan, podijeljeno u 4 dnevne doze tijekom 14 dana.

Kod pojave sifilisa u trudnoći vrlo je važno provesti terapiju jer u slučaju neliječenog sifilisa dolazi do infekcije ploda u 70 do 100% slučajeva. U trudnica se primjenjuje benzatin penicilin G 2,4 mil. IJ im. u dvije doze s razmakom od 7 dana. Kod preosjetljivosti na penicilin dolazi u obzir primjena azitromicina 500 mg jedan put na dan tijekom 10 dana (18).

Kod novorođenčadi kod koje je potvrđena infekcija treponemom terapija se provodi kristalnim penicilinom 150.000 IJ/kg na dan iv. podijeljeno u 4 dnevne doze, tijekom 14 dana.

Zaključak

Iako sifilis danas nije jedan od glavnih javnozdravstvenih problema, zasigurno zaslužuje odgovarajuću pozornost, kako zbog određenog porasta broja oboljelih tako i zbog modifikacije kliničke slike i seroloških nalaza koje se javljaju kod koinfekcije sifilisa i HIV-a. Također je potrebno istaknuti potrebu odgovarajuće dijagnostike u skladu sa Smjernicama te provođenje adekvatne, suvremene sheme terapije. U svrhu prevencije širenja infekcije treba i nadalje poticati provođenje testova otkrivanja kod svih trudnica u prvom trimestru trudnoće te testiranje na sifilis svih bolesnika s HIV-om, kao i pretragu na HIV u svih bolesnika sa sifilisom. Radi boljeg praćenja epidemiološke slike u Republici Hrvatskoj od osobitog bi značenja bilo redovito prijavljivanje svih oboljelih.

Literatura

- MARINOVIĆ B. Sifilis. U: Lipozenčić J i sur. ur. Dermatovenerologija. 3., promijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2008:608-19.
- PETZOLD D. Syphilis. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH. ur. Dermatologie und Venerologie. 5. izdanje. Berlin: Springer-Verlag, 2006:227-45.
- SANCHEZ MR. Syphilis. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Geilcrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's ur. Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill, 2008:1955-77.
- <http://www.who.int/docstore/hiv/GRSTI/pdf/figure09.pdf>
- http://www.hzjz.hr/publikacije/hzs_ljetopis/Ljetopis_Yearbook_HR_2006.pdf
- MARINOVIĆ B, LIPOZENČIĆ J. Where does syphilis stand in Croatia? Clin Dermatol 2002;20:141-6.
- VRANEŠ J. Spirohete. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E i sur. ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izd. Zagreb:Mercur ABD, 2001:321-42.
- SINGH AE, ROMANOWSKI B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. Clin Microb Rev 1999;12:187-209.
- <http://ecdc.europe.eu>
- http://www.who.int/HIV_AIDS
- Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:966
- ECCLESTON K, COLLINS L, HIGINS SP. Primary syphilis. Int J STD & AIDS 2008;19:145-51.
- GOH BT. Syphilis in adults. Sex Transm Inf 2005;81:448-52.
- MARRA CM. Neurosyphilis. Curr Neurol Neurosci Rep 2004;4:435-40.
- MURAT-SUŠIĆ S. Konatalni sifilis. U: Lipozenčić J i sur. ur. Dermatovenerologija. 3., promijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2008:620-22.
- COHEN MS. When people with HIV get syphilis. Triple jeopardy. Sex Transm Dis 2006;33:149-50.
- MMWR. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Atlanta: CDC; 2006.
- Referentni centar MZSS za dijagnostiku sifilisa i lajmske bolesti. Postupnik za dijagnostiku i terapiju sifilisa. Zagreb, 2006.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Branka Marinović, dr. med.

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

e-mail adresa: branka@marli.hr

Primljeno / Received

3. 2. 2009.

February 3, 2009

Prihvaćeno / Accepted

18. 5. 2009.

May 18, 2009