



Syfilis

Jørgen Skov Jensen
Statens Serum Institut

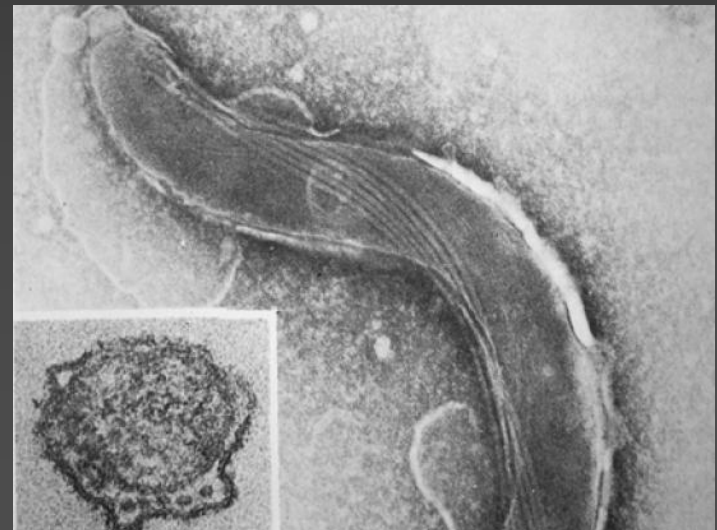
jsj@ssi.dk

3268 3636

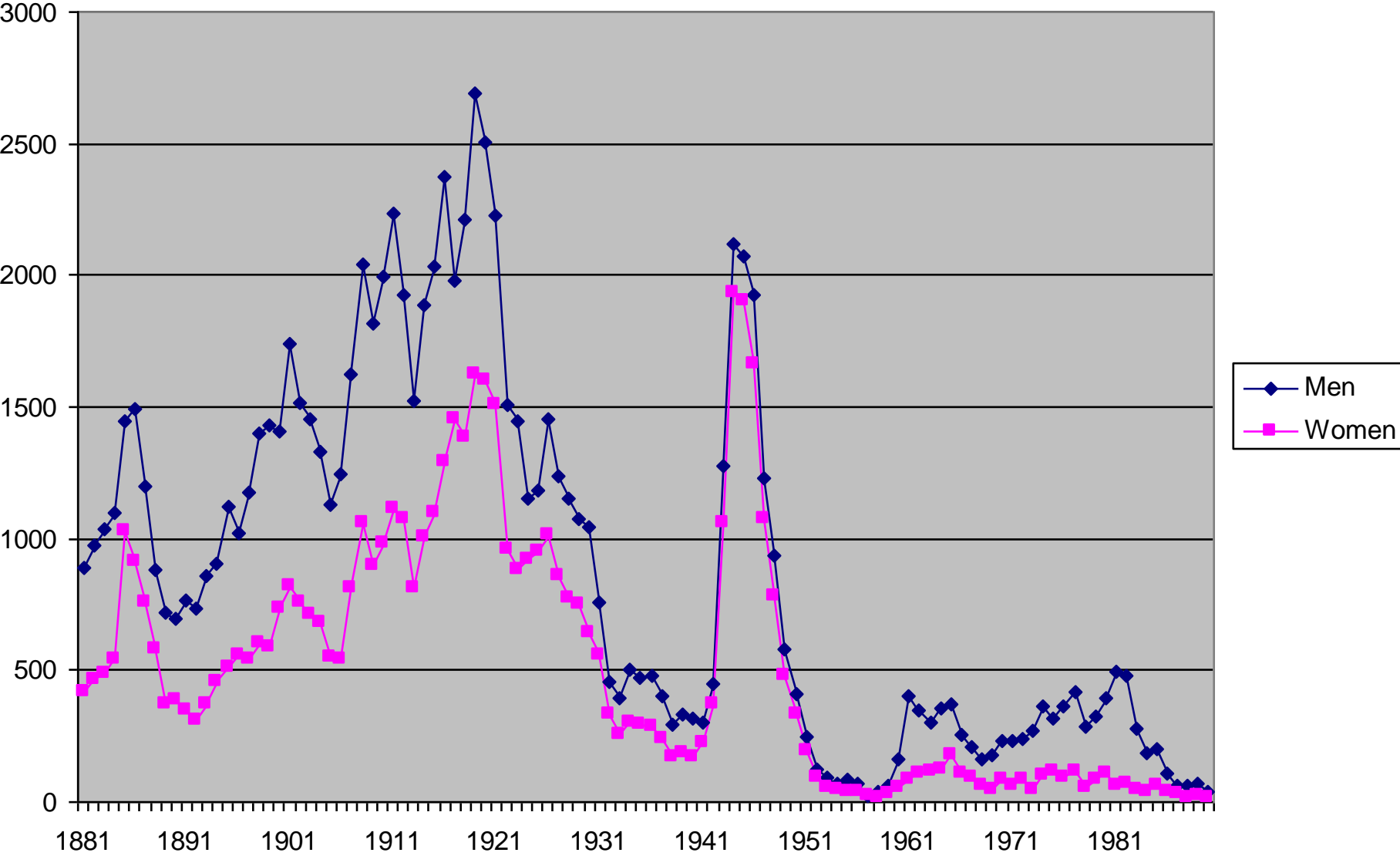
SYFILIS

Introduktion

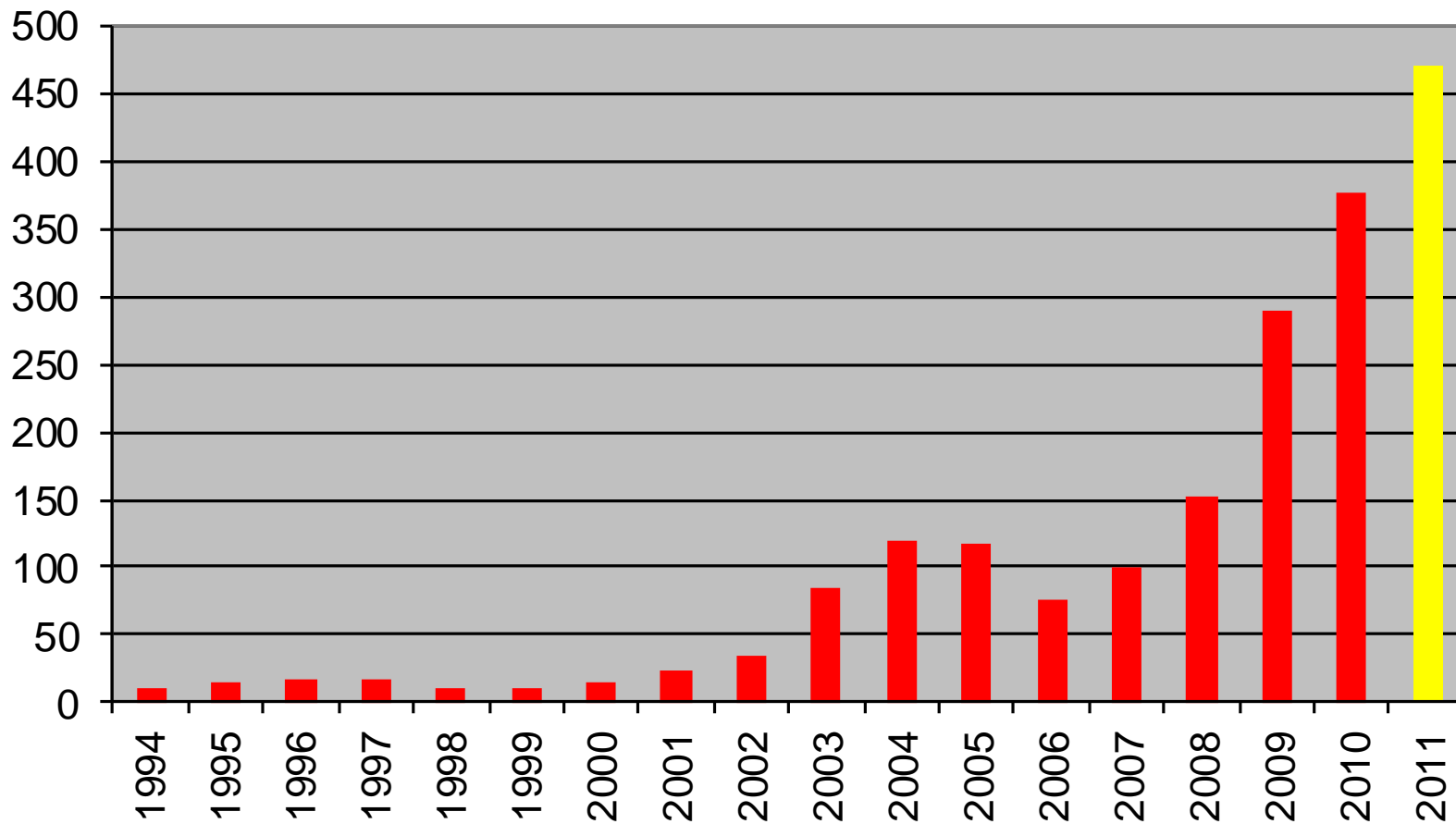
- Infektion med *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. (Spirochetales)
- Tynd, bevægelig, Gram negativ, spiralformet (10 x 0.15 μ)
- Kan ikke dyrkes i cellefrie medier
 - Kanin-testikler
- Genom: 1,14 Mbp
 - Ingen transposable elementer
- Sart bakterie; Inaktiveres ved udtørring, varme, kulde
- Langsomtvoksende: delingstid 30 timer
- ID50 <50 bakterier (50% smitte/exp.)
- Transmission: sexuel; maternel-foetal; sjældent andre smitteveje.
- 12 mio. smittes hvert år (2 mio. gravide)



Antal diagnosticerede syfilistilfælde i Danmark



Antal anmeldte syfilistilfælde i Danmark



Syfilis stadieinddeling

- Inkubationsperiode
- Primær
- Sekundær
- Latent
 - Tidlig latent (<1 år)
 - Sen latent
- Tertiær
 - Kan inddrage ethvert organ men primært:
 - Neurosyfilis
 - Kardiovaskulær syfilis
 - Gumma
- Kongenit

Primær syfilis

Chancre

- Inkubations periode 9-90 dage, oftest ~21 dage (inokulumafhængigt).
- Opstår det sted hvor kontakt/inokulationen har fundet sted.
- Klassisk: Enkelt, uømt, indureret sår med faste hævede kanter. Ingen pus.
- Hyppigst anogenitalt, men kan ses hvor som helst
- Uøm regional lymfeknudesvulst.
- Systemisk infektion

- Meget smitsomt ($>10^7$ bakterier/mg væv).
- Spirokæter kan påvises i mørkefeltmikroskopi/PCR. Serologi kan være negativ.
- Heler efter 3-6 uger og efterlader ar.

Primær chancker



Multiple chankre



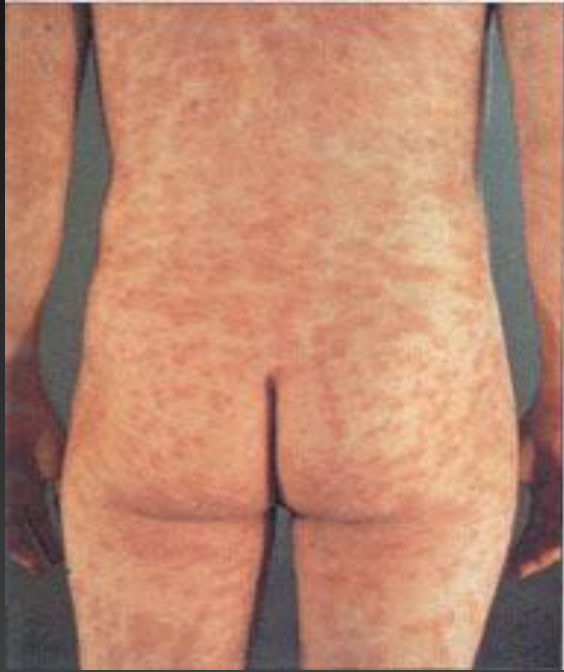
Oral chancker



Sekundær syfilis

- 6 uger til 6 mdr efter primær chancker
- Oftest diffus, ikke-kløende, indureret makulopapuløst udslet inddragende håndflader og fodsåler (roseola) 90%.
- Ofte ses også:
 - Feber, almen påvirkning, generaliseret lymfeknudesvulst
 - Hepatitis (10%)
 - Nyrepåvirkning: immunkompleks nefropati med forbigående nefrotisk syndrom
 - Iritis eller anterior uveitis
 - Knogler: periostitis
 - CSF pleocytose i 10 - 30% (men symptomatisk meningitis ses hos <1%)

Roseola



Condylomata lata



Alopecia areata



Mukøse plaques



Sekundær syfilis

- Ubehandlet sekundær syfilis
 - Symptomer kan svinde og komme igen
 - 1/3 bliver spontant helbredt og bliver seronegative
 - 1/3 overgår i latent stadie (seropositive)
 - 1/3 Udvikler tertiær syfilis

Latent syfilis

- Positiv syfilis serologi uden kliniske tegn på syfilis (normal CSF).
 - Begynder når sekundær stadiet er udbrændt og kan vare resten af livet
 - Ptt. har ikke altid erkendt primær eller sekundær stadierne
 - Inddeles i tidlig (<1 år) og sen latent.

Latent syfilis

- **Tidlig latent:**

- Det første år efter ophør af primære eller sekundære læsioner

eller:

- Positiv syfilis serologisk test hos en asymptomatisk person som har haft en negativ serologisk test i det forudgående år.
- Smittefarlig.

- **Sen latent:**

- I reglen ikke smittefarlig
- *undtagen gravide kvinder som kan smitte fosteret.*

Tertiær (sen) syfilis

- Det destruktive stadium 3-10 år efter primær infektion.
- Læsioner i hud, knogler, indre organer (alle).
- De vigtigste typer:
 - Sen benign (gummatøs)
 - Kardiovaskulær
 - Neurosyfilis
- Kan være invaliderende og fatal
- Sen syfilis er ikke smitsom.

Tertiær syphilis – ulcererende gumma



Syfilis i graviditeten / Kongenit syfilis

- Kongenit syfilis er forbundet med adskillige komplikationer:
 - Dødfødsel
 - 40 - 50% af ubehandlede
 - Placenta stor, bleg og fibroseret
 - Perinatal død
 - Prematuritet
 - Lav fødselsvægt
 - Kongenitte misdannelser
- Ved behandling i 1. trimester kun meget lille risiko for fosterskader

Smitteveje

- Seksuel kontakt (ikke hos nyfødte)
- Trans-placental passage fra inficeret mor
 - 60-100% smitterisiko i 2. stadium
 - ca. 10% i sen latent
- Kontakt med læsion ved fødslen
 - 40% bliver smittet ved eksposition

Risikofaktorer for kongenit syfilis

- Misbrugsproblemer hos moderen
 - Prostitution
 - Ingen eller mangelfuld prænatal kontrol
- Indvandring fra høj-endemisk område
- Sex med MSM
- Sex med person fra høj-endemisk område

Kongenit syfilis

- 2/3 af levendefødte er asymptomatiske ved fødslen
- Infektion kan vise sig hos fosteret, den nyfødte eller senere i barndommen
- Forsinket form viser sig ved symptomer efter 6-8 uger
- Kongenit syfilis inddeles i to stadier
 - Tidlig kongenit før 2-års alderen
 - Ligner sekundær syfilis hos voksne
 - Sen kongenit efter 2-års alderen (oftest ved sen syfilis hos mater – lille infektiøs dosis)
 - Ligner tertiær syfilis hos voksne

Kliniske manifestationer ved tidlig kongenit syfilis

- Condylomata lata
- Mukøse plaques
- Makulopapuløst exanthem
- Bulløse hudforandringer
- Hepatosplenomegali
- Icterus som følge af hepatitis
- Anaemi
- Osteochondritis
- Snue
- Parrot's pseudoparalyse
 - Osteochondritis giver smertebetinget manglende bevægelighed

Kongenit syfilis - rhinitis



- Tidligt tegn
- 1-2 uger før exanthem
- Sekret vrimler med treponemer

Kongenit syfilis – pemphigus syphiliticus



- Når bullae rumperer efterlades en macereret rød overflade
- Skorpedannelse efter indtørring

Kongenit syfilis – hepato-splenomegali



Exanthem i håndflader
hos moderen

Kongenit syfilis – exanthem

- Exanthem i ansigtet
- Hæmoragisk rhinitis



Kliniske manifestationer ved sen kongenit syfilis

- Hutchinsons triade (63%)
 - Hutchinsons tænder (små, afrundede tænder med hakkede bideflader)
 - Interstitiel keratitis
 - Labyrinthær døvhed
- Frontale bossae (knoglefremspring i panden) (87%)
- Sadel næse (74%)
- Korte kindben
- Fremstående hage
- Defekter i den hårde gane
- Cluttons led (bilateral uøm hævelse af knæled)
- Sabelben

Kongenit syfilis – Huthcinsons triade



- Hutchinsons tænder



- Interstitiel keratitis
- Labyrinthær døvhed

Kongenit syfilis – Defekter i ganen



Kongenit syfilis – Ansigtsdeformiteter



- Sadelnæse
- Fremstående pande
- Korte kindben
- Fremstående hage

Kongenit syfilis – Ansigtsdeformiteter



H. van Rijn Rembrandt - Portrait of Gerard de Lairesse

Kongenit syfilis – Sabelben



Syfilis i graviditeten; Behandling og kontrol

- Penicillin er det vigtigste/eneste antibioticum (ved allergi foreslås desensibilisering)
- Maternel behandling
 - Standard i forhold til stadie
 - f.eks. benzathin penicillin 2,4 mio i.E. IM x 1 ved 1-2 stadium
- Hvis behandling i 2. halvdel af graviditeten
 - UL bedømmelse af foster og placenta
 - Ved hepatomegali, ascites, hydrops, føtal anæmi eller fortykket placenta er der større risiko for behandlingssvigt
 - Ingen evidensbaserede guideline – må individualiseres

Syfilis i graviditeten; Behandling og kontrol

- Hvis behandling i 2. halvdel af graviditeten:
 - Obs. for føtal distress/veer på grund af Herxheimer reaktion
 - Fosterdød er set
- Serologisk kontrol af behandling efter 1,3,6,12 og 24 mdr.
 - Mindst 4-fold fald i RPR eller 3 styrkegrader i WR
 - Manglende fald eller stigning giver mistanke om reinfektion

Kongenit syfilis; Behandling og kontrol

- Ved serodiagnostik af syfilis bør navlesnorsblod ikke anvendes
 - Risiko for tilblanding af maternelt blod
- Ved høj risiko for kongenit syfilis bør der behandles på mistanke
 - Kliniske tegn på kongenit syfilis
 - Mater insufficient behandlet, ikke kontrolleret eller behandling afsluttet <30 dage før fødsel
 - Barnets antistofniveau højere end mater
 - Positiv PCR eller mørkefelts mikroskopi på blod/sekret fra barnet eller placenta/amnionvæske/navlestreng

Kongenit syfilis; Behandling og kontrol, høj risiko

- Undersøgelingsprogram for barn
 - Grundig klinisk undersøgelse
 - Veneblod til syfilis serologi (non-treponemal test) + elektrolytter, levertal, fuldt blodbillede,
 - Spinalvæske til celle-tal, protein og intrathecal syntese us.
 - Obs. >5 leucocytter/ μ l eller 0,4 mg protein/l anbefales af nogle som cut-off
 - Ved pos. fund kontrol efter 6 mdr.
 - Rtg af lange rørknogler
 - Evt. ophthalmoskopi, høretest (BAEP), rtg thorax, CT/MR/UL us. af hjernen for hydrocephalus

Kongenit syfilis; Behandling og kontrol, høj risiko

- Benzyl penicillin 150.000 iE/kg IV dgl. (givet i 4-6 doser) i 10 dg.
- Procain penicillin 50.000 iE/kg IM dgl i 10 dg.
- Nogle anbefaler Benzathin penicillin (Tardocillin) 50.000 iE/kg IM som enkeldosis hvis CSF er normal.
- Serologisk kontrol af behandling efter 1,2,3,6,12 og 24 mdr.
 - Mindst 4-fold fald i RPR eller 3 styrkegrader i WR på 3 mdr
 - Non-treponemale tests bør være neg ved 6 mdr kontrol
 - Treponemale tests bør være neg efter 12 mdr. hvis maternelle
 - Manglende fald eller stigning giver mistanke om behandlingssvigt

Kongenit syfilis; Behandling og kontrol, lav risiko

- Mater sufficient behandlet >30 dg før fødsel, kontrolleret med titer-fald, ingen mistanke om reinfektion
- Barnet har samme eller lavere non-treponemal titer som mater
- Normal klinisk undersøgelse

- Ingen indikation for behandling eller yderligere udredning
- Serologisk kontrol efter 1,3,6, og 12 mdr.
 - Non-treponemale tests skal være neg ved 6 mdr kontrol
 - Treponemale tests skal være neg efter 12 mdr.

Kongenit syfilis; Ældre børn

- Børn > 1md med positiv syfilis serologi
 - Erhvervet syfilis må overvejes
 - Altid HIV test
 - Syfilis serologi for mater (hvis muligt)
- Undersøgelsesprogram for barn
 - Grundig klinisk undersøgelse
 - Syfilis serologi, elektrolytter, levertal, fuldt blodbillede,
 - Spinalvæske til celle-tal, protein og intrathecal syntese us.
 - Evt. rtg af lange rørknogler, ophthalmoskopi, høretest (BAEP), rtg thorax, CT/MR/UL us. af hjernen for hydrocephalus

Kongenit syfilis; Ældre børn

- Ved negativ spinal-fund og manglende kliniske fund kan der gives
 - Benzathin penicillin (Tardocillin) 50.000 iE/kg IM 1 gang om ugen i 3 uger
- Ved mindste mistanke om neuroaffektion eller klin. tegn på kongenit syfilis gives
 - Benzyl penicillin 300.000 iE/kg IV dgl. (givet i 6 doser) i 10 dg.

Spørgsmål?

Syfilis diagnostiske tests

- Direkte påvisning
 - Mørkefeltmikroskopi / immunfluorescens
 - PCR
- Serologi
 - *Non-treponemale*
 - WR, RPR
 - *Treponemale*
 - FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption)
 - Total, IgG, IgM
 - AF-G (Anti-flagel IgG)
 - AF-M (Anti-flagel IgM)

Syfilis diagnostiske tests

Mørkefeltmikroskopi

- + Hurtig – næsten “bed-side”
- + Billig
- + God til genitale chankere og plaques
- Sensitivitet begrænset (max 70-80%)
 - Negativ mik. tre dage i træk gør diagnosen mindre sandsynlig
- Orale og anale chankre kan være kontaminerede med apatogene spirokæter



Syfilis diagnostiske tests

PCR

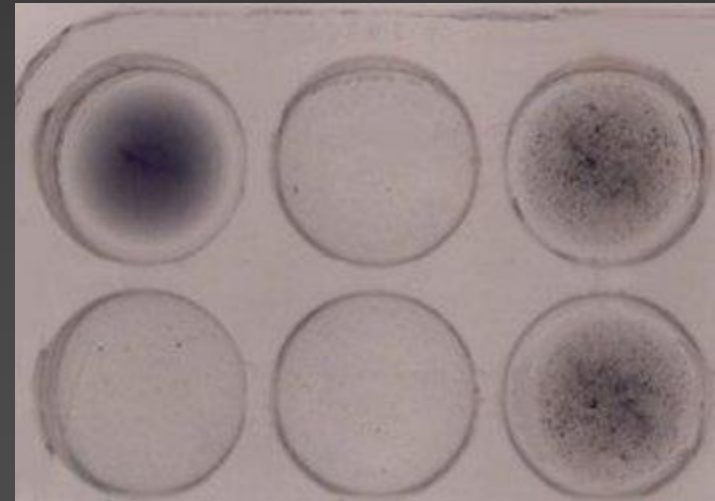
- + Høj specificitet
 - + To uafhængige PCR hhv. *flaA* og *poIA* gener
- + Højere sensitivitet end mikroskopi (80-98% i litt.)
- + Egnede også til orale og anale chankere og plaques
- + Kan kombineres med LGV-PCR, *Haemophilus ducreyi* og evt. Herpes

- Formentlig kun egnede til læsioner (kun ringe erfaring med spinal og blod)
- Serologi kan ikke undværes
- Pris 500 kr

Syfilis diagnostiske tests

Non-treponemale tests

- WR (Wassermanns reaktion; 1906)
 - Komplementbindings-test
 - Cardiolin primært antigen
- RPR (Rapid plasma reagin)
 - Flokkulations test (kulpartikler klumper med antigen/antistof komplekser)
 - VDRL-antigen (Cardiolipin primært antigen)
- RPR angives som tidligere positiv, men mindre sensitiv end WR (prozonefænomener i RPR).
 - Holder reaktivitet længere



Syfilis diagnostiske tests

Non-treponemale tests

- Kan ikke stå alene p.gr.a. specificitetsproblemer
- Biologisk falsk positive ved
 - Talrige infektioner (mononucleose, viral hepatitis, TB, HIV)
 - Leversygdomme
 - Bindevævssygdomme
 - Myelomatose og andre maligne sygdomme
- Er nødvendige ved bedømmelse af behandlingsrespons og ved re-infektion

Syfilis diagnostiske tests

Treponemale tests

- AF-G
 - IgG ELISA mod oprenset flagel fra *Treponema phagedenis* biotype Reiter
 - Kan dyrkes i bakteriologisk medium
 - Apatogen for mennesker
- Falsk positive ved
 - Andre spirokæte infektioner (Borrelia, Leptospirose)
 - Non-syfilitiske *Treponema* infektioner (yaws, bejel, pinta)
- Er nødvendig ved bedømmelse af positiv non-treponemal test
- Negativ test udelukker sekundær syfilis
- Holder sig positiv årevis efter endt behandling

Syfilis diagnostiske tests

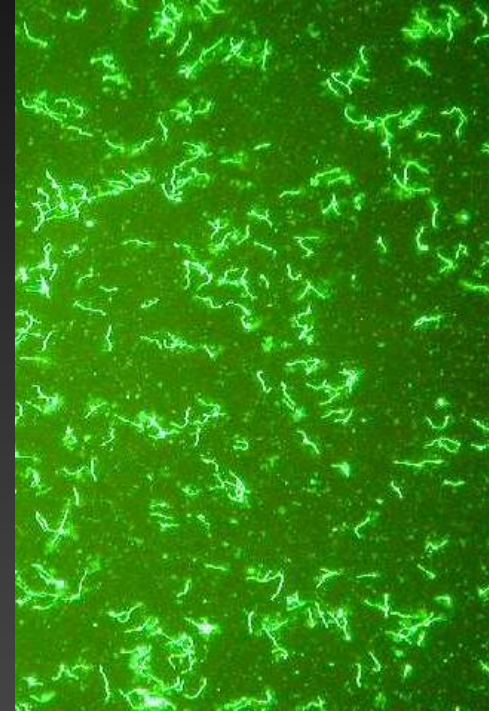
Treponemale tests

- AF-M
 - IgM (μ -capture) ELISA mod oprenset flagel fra *Treponema phagedenis* biotype Reiter
- Falsk positive ved
 - Andre spirokæte infektioner (Borrelia, Leptospirose)
 - Non-syfilitiske *Treponema* infektioner (yaws, bejel, pinta)
- Er den første test der bliver positiv
- Reaktiviteten daler efter behandling
- Er ikke altid positiv ved re-infektion

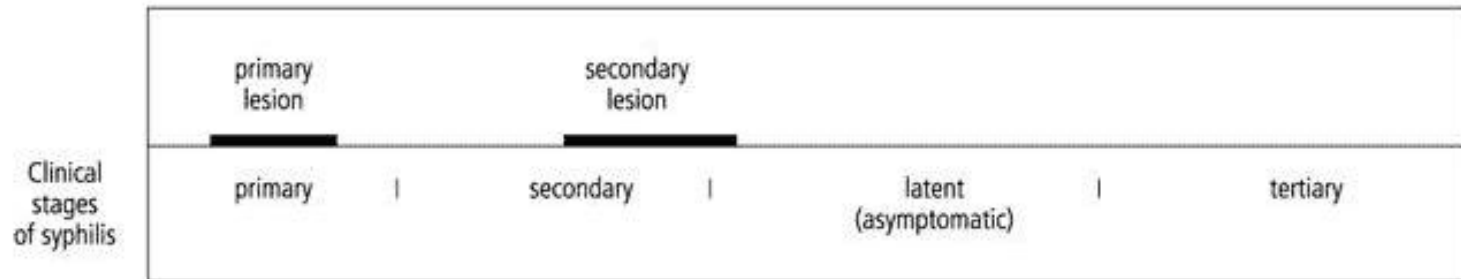
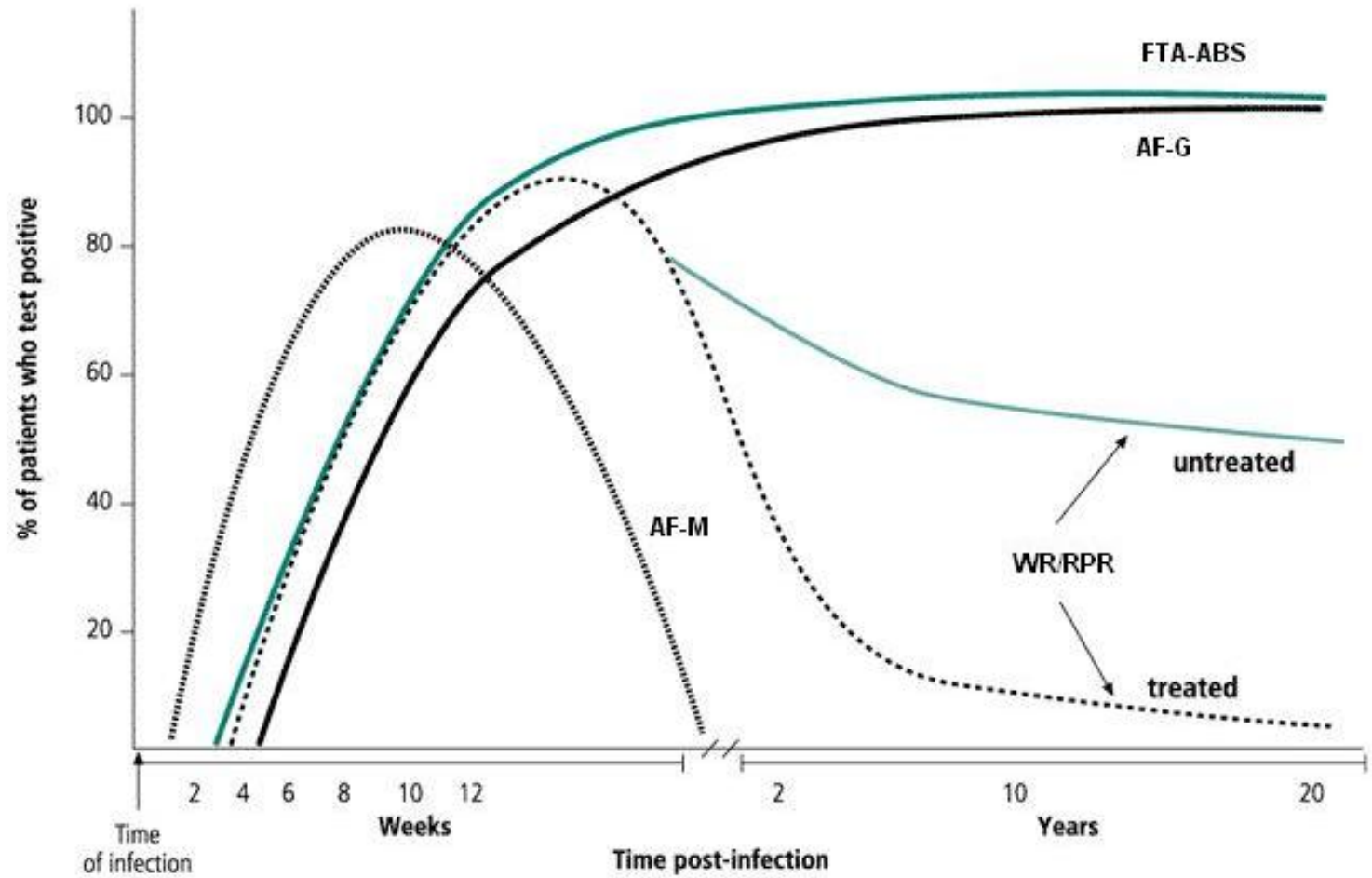
Syfilis diagnostiske tests

Treponemale tests

- FTA-ABS
 - Dyrkede *T. pallidum* som antigen
 - Ved reaktion med "fuldt konjugat" (FITC anti IgG, IgM og IgA) udføres analysen med IgG og IgM konjugat separat
- "Natur-tro" antigen
- Uspecifikke reaktioner absorberes væk med antigener fra T. Reiter.
- Mindre krydsreaktioner end i øvrige treponemale tests – bliver betragtet som en reference test



Syphilis serologi



Syfilis diagnostiske tests

Intrathekal syntese

- Undersøgelse af serum og spinalvæske udtaget samtidig (indenfor 48 timer)
 - HUSK CELLETAL I SPINALVÆSKE
- Separate IgG og IgM capture ELISA udføres for hhv. serum og spinalvæske.
- $\text{Index} = (\text{Spinal OD} / \text{Serum OD}) \times (\text{Spinal OD} - \text{Serum OD}) \times 10$
- Ikke en internationalt anerkendt metode for syfilis, men baseret på erfaringer fra borrelia
- Positivt index ved negativ AF-G bør tolkes med ekstrem varsomhed

Syfilis diagnostiske tests

Intrathekal syntese

- Spinalvæske undersøgelse bør overvejes
 - Ved enhver klinisk mistanke om neurosyfilis uanset syfilisstadie
 - Hvor der ikke observeres effekt af behandling (fald i WR på mindst 3 styrkegrader indenfor 3-6 mdr.) – og hvor re-infektion ikke er en oplagt forklaring.