

Problemy diagnostyczne i terapeutyczne związane z dodatnimi odczynami serologicznymi w kierunku kiły w ciąży – opis dwóch przypadków

Positive results of serological tests for syphilis in pregnancy – diagnostic and therapeutic problems, report of two cases

Marta Koper, Agnieszka B. Serwin, Anna Baran, Iwona Flisiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przeegl Dermatol 2015, 102, 248–252

DOI: 10.5114/dr.2015.51928

SŁOWA KLUCZOWE:

kiła, ciąża, odczyny serologiczne.

KEY WORDS:

syphilis, pregnancy, serological tests for syphilis.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Niezdiagnozowana i nieleczona kiła w ciąży może skutkować powikłaniami, takimi jak poronienie, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, mała masa urodzeniowa noworodka oraz urodzenie dziecka z objawami kiły wrodzonej.

Cel pracy. Przedstawienie dylematów diagnostycznych i terapeutycznych związanych z dodatnimi odczynami serologicznymi w kierunku kiły w ciąży.

Opis przypadków. Przedstawiamy dwa przypadki pacjentek w ciąży hospitalizowanych w Klinice Dermatologii i Wenerologii w Białymstoku, skierowanych z powodu dodatnich wyników odczynów serologicznych w kierunku kiły stwierdzonych podczas wizyty prenatalnej. Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i analizy odczynów serologicznych u pierwszej pacjentki rozpoznano kiłę utajoną wczesną, u drugiej brano pod uwagę odczyny biologicznie mylne. Obie pacjentki otrzymały leczenie penicyliną prokainową.

Wnioski. Badania przesiewowe w czasie ciąży jako stały element opieki prenatalnej oraz wdrożenie leczenia penicyliną stanowią najważniejsze czynniki eliminujące powikłania związane z prenatalnym zakażeniem krętkiem błędym. Istotne jest również zaadaptowanie współczesnych zaleceń europejskich dotyczących diagnostyki i leczenia kiły do polskich warunków.

ABSTRACT

Introduction. Undiagnosed and untreated syphilis in pregnancy may result in subsequent complications: early fetal loss, stillbirth, low birth weight of infants and newborns with congenital syphilis.

Objective. To analyze diagnostic and therapeutic dilemmas of positive results of serological tests for syphilis (STS) in pregnancy.

Case reports. We present two cases of pregnant women, hospitalized in our department due to positive results of serological tests for syphilis, performed during the antenatal visit. On the basis of patients' history, physical examination and STS results, early latent syphilis was diagnosed in the first patient; biological false positive reactions were considered in the second one. Both patients received procaine penicillin treatment.

Conclusions. Screening for syphilis in pregnancy as a part of antenatal care and appropriate treatment with penicillin are the most effective

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Marta Koper
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
tel.: +48 85 740 95 72
e-mail: marta.koper@g.pl

interventions to prevent complications of syphilis in pregnancy. It is also important to adapt modern European Guidelines for management of syphilis to Polish conditions.

WPROWADZENIE

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* - WHO) każdego roku na świecie prawie 1,5 miliona kobiet w ciąży jest zarażonych krętkiem bladym, czynnikiem etiologicznym kiły, i prawie 80% z nich objętych jest opieką prenatalną [1]. Przy braku odpowiedniego leczenia u 520 tysięcy kobiet dochodzi do powikłań spowodowanych zakażeniem, takich jak obumarcie płodu, śmierć noworodka, niska masa urodzeniowa noworodka oraz urodzenie dziecka z kiłą wrodzoną [1]. W 2007 roku WHO zainicjowała działania zapobiegające przeniesieniu kiły z matki na płód, których celem jest objęcie diagnostyką $\geq 90\%$ ciężarnych oraz wdrożenie leczenia u $\geq 90\%$ zainfekowanych kobiet [2]. Kobiety, u których przeprowadzono diagnostykę i włączono odpowiednią terapię w pierwszych dwóch trymestrach ciąży, mają większe szanse na urodzenie zdrowych dzieci niż kobiety badane i leczone w trzecim trymestrze [3]. Według najnowszych zaleceń europejskich dotyczących postępowania diagnostycznego i leczniczego w kiłę, opracowanych głównie przez ekspertów Międzynarodowej Unii do Zwalczenia Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (ang. *International Union against Sexually Transmitted Infections* - IUSTI), badania przesiewowe w kierunku kiły powinny być wykonane u wszystkich kobiet podczas pierwszej wizyty prenatalnej w pierwszym trymestrze ciąży [4]. Badania powinny się powtarzać w trzecim trymestrze w przypadku zwiększonego indywidualnego lub populacyjnego ryzyka zachorowania. W Polsce, zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z 20 września 2012 roku, zaleca się wykonanie testu przesiewowego VDRL do 10. tygodnia ciąży, a także powtórzenie badania w ostatnim trymestrze, w okresie od 33. do 37. tygodnia ciąży w przypadku zwiększonego ryzyka zachorowania, populacyjnego lub indywidualnego [5]. Wiadomo jednak, że ciąża jest jednym ze stanów, w których często uzyskuje się fałszywie dodatnie wyniki odczynów serologicznych w kierunku kiły (ang. *serological tests for syphilis* - STS).

CEL PRACY

Przedstawienie trudności diagnostycznych i terapeutycznych w przypadku stwierdzenia dodatnich wyników odczynów serologicznych w kierunku kiły u kobiet w ciąży.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Kobieta 24-letnia, w ciąży pierwszej, w 14. tygodniu, hospitalizowana w Klinice Dermatologii i Wenerologii w Białymstoku w lutym 2013 roku z powodu dodatnich wyników odczynów serologicznych w kierunku kiły stwierdzonych ambulatoryjnie podczas wizyty prenatalnej (styczeń 2013 r.): VDRL (+) 1/8, FTA (+) 1/1300, FTA-ABS (+). Pacjentka była w stałym związku od 5 lat, negowała przygodne kontakty seksualne w tym czasie. Przy przyjęciu w badaniu dermatologicznym nie stwierdzono zmian skórnych i śluzówkowych. Wykluczono choroby przenoszone drogą płciową: zakażenie *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, HIV, a także boreliozę z Lyme. Stwierdzono natomiast obecność przeciwciał IgG przeciw *Chlamydia trachomatis* - pacjentce zalecono potwierdzenie wyniku badaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* - PCR). U partnera pacjentki w tym samym czasie odczyny serologiczne były ujemne. Wyniki odczynów serologicznych u pacjentki potwierdzono w Ośrodku Diagnostyczno-Badawczym Chorób Przenoszonych Drogą Płciową w Białymstoku (luty 2013 r.), obserwowano wzrost miana przeciwciał krętkowych: VDRL: (+++) 1/8, FTA: dodatni 1/12000, FTA-ABS: dodatni, TPHA: dodatni 1/20480, TPI: 100%. Na podstawie danych z wywiadu, badania klinicznego oraz wyników odczynów serologicznych u pacjentki ustalono rozpoznanie kiły utajonej wczesnej. W leczeniu zastosowano penicylinę prokainową w dawce 1,2 mln j.m. domięśniowo raz dziennie, przez 14 dni, w warunkach szpitalnych. Mimo wezwań pacjentka nie zgłaszała się do kontroli po leczeniu, nie są znane wyniki odczynów u noworodka. Nie udało się również ponownie zbadać partnera.

Przypadek 2.

Kobieta 27-letnia, w ciąży trzeciej, w 8. tygodniu, hospitalizowana w naszej klinice w czerwcu 2012 roku, również z powodu dodatnich wyników odczynów serologicznych w kierunku kiły, stwierdzonych podczas wizyty prenatalnej (czerwiec 2012 r.): USR (++) , VDRL (+++) 1/2, TPHA (+). Pacjentka była w stałym związku od około roku, negowała przygod-

ne kontakty seksualne. W badaniu dermatologicznym nie stwierdzono zmian skórnych, zaobserwowano serowate upławy. Wykluczono inne choroby przenoszone drogą płciową (zakażenie *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, HIV) oraz boreliozę; w posiewie wydzieliny z pochwy wyhodowano grzyby z rodzaju *Candida*. Partner pacjentki nie zgłosił się na badanie w kierunku kiły. W badaniach przeprowadzonych w Ośrodku Diagnostyczno-Badawczym Chorób Przenoszonych Drogą Płciową w Białymstoku obserwowano podobne wartości miana przeciwciał odczynów krętkowych i niekrętkowych (czerwiec 2012 r.): VDRL: (++) 1/2, FTA: wątpliwy 1/300, FTA-ABS: ujemny, TPHA: ujemny, TPI: ujemny 0%. Na podstawie danych z wywiadu, badania klinicznego oraz wyników odczynów serologicznych u pacjentki wysunięto podejrzenie odczynów biologicznie mylnych. Tym niemniej włączono leczenie penicyliną prokainową w dawce 1,2 mln j.m. raz dziennie, przez 14 dni, które zakończono w warunkach ambulatoryjnych. Pacjentka nie zgłosiła się do kontroli po leczeniu, nie są znane wyniki odczynów u noworodka. Dane kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych obu pacjentek zestawiono w tabeli 1.

OMÓWIENIE

W prezentowanych przypadkach na uwagę zasługują: opóźnione zgłoszenie się na leczenie w przypadku pierwszej chorej, dylematy co do pewnego wykluczenia kiły u drugiej pacjentki, trudności lub niemożność zbadania partnerów, brak kontroli po leczeniu oraz nieznany stan zdrowia noworodków.

Niezdagnozowana i nieleczone kiła w ciąży stanowi poważne zagrożenie dla płodu. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że w 2008 roku kiła była przyczyną ponad 212 tysięcy przypadków wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (od 22. do 28. tygodnia ciąży) i martwych urodzeń, 91 tysięcy przypadków zgonów noworodków, 65 tysięcy porodów przedwczesnych i noworodków z małą masą urodzeniową oraz 151 tysięcy przypadków noworodków urodzonych z kiłą wrodzoną [1]. W 2012 roku w krajach Unii Europejskiej i Europejskiej Strefie Ekonomicznej zgłoszono 91 przypadków kiły wrodzonej, najwięcej w Polsce (32), Bułgarii (29) i Portugalii (12) [6]. Ze względu na tak poważne potencjalne komplikacje zakażenia krętkiem błędym w ciąży WHO realizuje plan ograniczenia ryzyka przeniesienia kiły z matki na dziecko poprzez promowanie badań przesiewowych w ciąży

Tabela 1. Dane kliniczne, epidemiologiczne oraz wyniki odczynów serologicznych w kierunku kiły przedstawianych pacjentek

Table 1. Clinical, epidemiological characteristics and STS results in presented patients

Parametr	Pacjentka 1.	Pacjentka 2.
wiek [lata]	24	27
ciąża	pierwsza, 14. tydzień	trzecia, 8. tydzień
wywiad epidemiologiczny	stały partner od 5 lat, neguje przygodne kontakty seksualne w tym czasie	stały partner od roku, neguje przygodne kontakty seksualne w tym czasie
obraz kliniczny	bez objawów klinicznych zakażenia	bez objawów klinicznych zakażenia
odczyny serologiczne w kierunku kiły	wizyta prenatalna (16.01.2013): VDRL: (+) 1/8 FTA: (+) 1/1 300 FTA-ABS: (+)	wizyta prenatalna (06.2012): VDRL: (++) 1/2 FTA: (wątpliwy) 1/300 FTA-ABS: (ujemny) TPHA: (+)
	w dniu przyjęcia do Kliniki: VDRL: (+++) 1/8 FTA (dodatni): 1/12 000 FTA-ABS: (dodatni) TPHA: (dodatni) 1/20 480 TPI: 100% (dodatni)	w dniu przyjęcia do Kliniki: VDRL: (++) 1/2 FTA: (wątpliwy) 1/300 FTA-ABS: (ujemny) TPHA: (ujemny) TPI: 0% (ujemny)
rozpoznanie	kiła utajona wczesna	podejrzenie fałszywie dodatnich odczynów serologicznych w kierunku kiły, podejrzenie kiły utajonej
leczenie	penicylina prokainowa, 1,2 mln j.m. i.m. raz dziennie, 14 dni	penicylina prokainowa, 1,2 mln j.m. i.m. raz dziennie, 14 dni
kontrola po leczeniu	pacjentka nie zgłosiła się	pacjentka nie zgłosiła się
badanie kontaktów seksualnych	ujemne wyniki odczynów serologicznych w jednorazowym badaniu	obecny partner nie zgłosił się na badania
wyniki odczynów serologicznych w kierunku kiły noworodka	nieznane	nieznane

i wprowadzenie leczenia penicyliną [7]. Zasady badań oraz leczenia opisują zalecenia międzynarodowe oraz krajowe, a także akty prawne. W październiku 2014 roku ukazało się w *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* (w wersji elektronicznej) uaktualnienie zaleceń, opracowane w imieniu najważniejszych towarzystw naukowych w dziedzinie dermatologii i wenerologii w Europie, opisujące zasady diagnostyki i leczenia kiły. W Polsce diagnostykę kobiet w ciąży reguluje wspomniane wcześniej Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, porożu oraz opieki nad noworodkiem [5] oraz ustawa z 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi [8]. Obowiązkowe jest również zgłaszanie podejrzenia lub rozpoznania zakażenia, a wzór formularza zamieszczono w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 10 lipca 2013 roku [9]. Wszystkie powyższe dokumenty opisują ogólne zasady postępowania z chorymi na choroby zakaźne, w tym choroby przenoszone drogą płciową. Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia kiły zostały opracowane w 1974 roku przez Instytut Wenerologii [10]. Zgodnie z zaleceniami europejskimi lekiem z wyboru w kile w ciąży jest penicylina w dawkach stosowanych standardowo w poszczególnych stadiach choroby. W przypadku kiły wczesnej (trwającej do roku) należy podać penicylinę benzatynową w pojedynczej dawce 2,4 mln j.m. domięśniowo. Leczeniem drugiego rzutu jest penicylina prokainowa w dawce 600 000 j.m./dobę domięśniowo przez 10–14 dni. Opisywane pacjentki otrzymały penicylinę prokainową w dawkach zalecanych przez Instytut Wenerologii, gdyż do chwili obecnej zalecenia europejskie nie zostały oficjalnie zaadaptowane do warunków polskich. Warto też podkreślić fakt, że według aktualnych zaleceń europejskich brakuje w ciąży leczenia alternatywnego, innego niż penicylina, co w związku ze zgłaszanymi problemami dotyczącymi dostępności leku w naszym kraju może stwarzać trudności w prawidłowym leczeniu kiły u tych pacjentek.

Rekomendacje polskie i europejskie mówią o konieczności kontroli serologicznej i klinicznej pacjentów po leczeniu kiły. Jest to szczególnie ważne w przypadku kobiet w ciąży, gdyż prawidłowa i odpowiednio wcześniej włączona terapia z reguły zapobiega urodzeniu chorego dziecka. Pierwsza z prezentowanych pacjentek zgłosiła się w celu leczenia po miesiącu od uzyskania dodatnich wyników badań w kierunku kiły, co mogło wpłynąć na zwiększenie ryzyka zakażenia płodu. Również ustawa o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych podkreśla konieczność nadzoru epidemiologicznego, badań profilaktycz-

nych, klinicznych, diagnostyki oraz profilaktycznego stosowania leków u chorych na chorobę zakaźną, jak również u osób z kontaktu. Brakuje jednak aktów prawnych (wykonawczych) umożliwiających skuteczny nadzór nad leczeniem chorób przenoszonych drogą płciową. Przedstawione pacjentki nie zgłaszały się na wizyty kontrolne, nieznane są wyniki odczynów serologicznych noworodków. W Wojewódzkiej Poradni Dermatologiczno-Wenerologicznej, będącej obecnie częścią Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, od lat stosuje się system powiadamiania listownego o konieczności stawienia się w gabinecie lekarskim, co jest inicjatywą samej Poradni. Leczenie kiły w świetle obowiązującego prawa jest w Polsce obowiązkowe, natomiast zgłoszenie się do kontroli po leczeniu, a także poinformowanie kontaktu (kontaktów) seksualnego o konieczności badania i podjęcia leczenia zależy od pacjenta. Problemem jest również przepływ informacji medycznych, gdyż nie można wykluczyć, że kontrolne badania serologiczne prezentowanych pacjentek zostały wykonane w innym gabinecie dermatologiczno-wenerologicznym lub szpitalu.

Obecnie diagnostyka laboratoryjna kiły opiera się przede wszystkim na badaniach serologicznych – niekrętkowych (tzw. reaginiowych, swoistych, klasycznych) oraz krętkowych (swoistych). Biologicznie mylne odczyny niekrętkowe stanowią 0,2–0,8% wszystkich dodatnich wyników [4]. Ostre odczyny biologicznie mylne (utrzymujące się ≤ 6 miesięcy) mogą być obserwowane w ciąży, jak również po szczepieniach, zawale serca oraz w chorobach zakaźnych przebiegających z gorączką (np. malaria, zapalenie wątroby, ospa wietrzna), natomiast przewlekłe (utrzymujące się > 6 miesięcy) wiążą się z chorobami autoimmunologicznymi, przewlekłymi schorzeniami wątroby, zakażeniem HIV, trądem, nowotworami. Mogą być stwierdzane u osób w starszym wieku oraz przyjmujących dożylnie narkotyki. Większość odczynów biologicznie mylnych charakteryzuje się małymi wartościami miana odczynów klasycznych $\leq 1 : 4$ [4]. Ciąża jest również jednym ze stanów, w których spotyka się fałszywie dodatnie odczyny krętkowe. Występują one też w boreliozie i chorobach tkanki łącznej. Ze względu na brak jednoznacznych wartości odczynów serologicznych, przy których można z pewnością wykluczyć kiłę, i potencjalne skutki nieleczonej choroby w ciąży zdecydowano o włączeniu leczenia u drugiej z prezentowanych pacjentek. Zalecana była również kontrola po leczeniu, do której pacjentka się nie zgłosiła.

WNIOSKI

Kiła wrodzona stanowi nadal istotny problem na świecie. Zrezygnowanie z leczenia w przypadku podejrzenia fałszywie dodatnich wyników odczynów

serologicznych w kierunku kiły w ciąży jest zbyt ryzykowne ze względu na prawdopodobieństwo powikłań u płodu w przypadku zakażenia kobiety ciężarnej krętkiem bladym. W celu zapewnienia najlepszej opieki prenatalnej istotne jest zaadaptowanie zaleceń europejskich do warunków polskich oraz usprawnienie systemu nadzoru epidemiologicznego nad częstością występowania, diagnostyką i leczeniem zakażeń przenoszonych drogą płciową, w tym kiły.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Newman L., Kamb M., Hawkes S., Gomez G., Say L., Seuc A. i inni:** Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med* 2013, 10, e1001396.
2. **World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research:** The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. Geneva 2007. Dostępne na: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595858_eng.pdf
3. **Hawkes S.J., Gomez G.B., Broutet N.:** Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systemic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013, 8, e56713.
4. **Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G.S., Potočnik M. i inni:** 2014 European guideline on the management of syphilis. *JEADV* 2014, 28, 1581-1593.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem, Dz. U. 2012 r., nr 0, poz.1100. Dostępne na: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120001100>
6. **European Centre for Disease Prevention and Control:** Sexually transmitted infections in Europe 2012, ECDC, Stockholm 2013. Dostępne na: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2013.pdf>
7. **World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research:** Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis. Promoting better maternal and child health and stronger health systems. Geneva 2012. Dostępne na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75480/1/9789241504348_eng.pdf
8. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. 2008 Nr 234 poz. 1570. Dostępne na: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20082341570>
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 lipca 2013 r. w sprawie zgłoszeń podejrzenia lub rozpoznania zakażenia, choroby zakaźnej lub zgonu z powodu zakażenia lub choroby zakaźnej. Dz. U. Nr 234, poz. 1570. Dostępne na: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m0&ms=&ml=pl&mi=904&mx=0&mt=&my=9&ma=032355>
10. **Instytut Wenerologii Akademii Medycznej w Warszawie:** Zalecenia dotyczące leczenia i obserwacji po leczeniu kiły. Pismo z dnia 16 V 1974 (LWO/137-VIII/74).

Otrzymano: 10 II 2015 r.

Zaakceptowano: 24 III 2015 r.