

# Kiła wrodzona – aktualne problemy

## Congenital syphilis – current problems

Bożena Chodyncka, Agnieszka Beata Serwin

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. med. Bożena Chodyncka

Przegl Dermatol 2009, 96, 109–113

### SŁOWA KLUCZOWE:

kiła wrodzona, epidemiologia,  
zapobieganie, diagnostyka,  
leczenie.

### KEY WORDS:

congenital syphilis, epidemiology,  
prevention, diagnosis, treatment.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytetu Medycznego  
w Białymstoku  
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

### STRESZCZENIE

Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że około miliona ciężarnych kobiet w skali globalnej ponosi konsekwencje zakażenia krętkiem bladym w postaci poronienia, urodzenia dziecka z kiłą wrodzoną lub urodzenia przedwczesnie oraz z małą masą urodzeniową. Najwięcej przypadków kiły wrodzonej występuje w krajach rozwijających się, ale problem ten nie omija populacji krajów wysoko rozwiniętych. Większość żywych noworodków z kiłą wrodzoną rodzi się bez objawów swoistych. W pracy przedstawiono najważniejsze współczesne zagadnienia dotyczące kiły wrodzonej, czyli konieczność i zasady badania ciężarnych jako najlepszej metody profilaktyki, prawidłowe ich leczenie oraz nowe możliwości i zalecenia w zakresie diagnostyki kiły wrodzonej.

### ABSTRACT

The World Health Organization estimates that worldwide about one million pregnant women are adversely affected by infection with *Treponema pallidum*. It results in abortions, stillbirths, congenital syphilis or premature, low-birth-weight babies. The majority of cases of congenital syphilis are seen in developing countries, but the disease is unexpectedly frequent in high-income populations. Usually, neonates do not have specific symptoms of the disease. The most relevant issues concerning congenital syphilis are presented in the paper: the necessity and the principles of screening programmes in pregnancy as the best prevention tool, treatment recommendations for infected pregnant females, as well as new methods and modified guidelines for the diagnostics of congenital syphilis.

### WPROWADZENIE

Kiła wrodzona jest schorzeniem wielonarządowym, będącym następstwem zakażenia płodu w łonie matki krętkiem bladym (*Treponema pallidum* – *T. pallidum*). Wyróżnia się kiłę wrodzoną wczesną – do 2. roku życia, oraz kiłę wrodzoną późną – powyżej tego wieku [1, 2].

Krętki blade przedostają się z układu krążenia matki do płodu przez łożysko. Zakażenie może nastąpić już w 9.–10. tygodniu trwania ciąży; nieleczona kobieta jest

zakażna dla płodu przez co najmniej 4 lata. Ryzyko zakażenia wzrasta wraz z zaawansowaniem ciąży i jest największe w okresie nasilenia posocznicy krętkowej w kile wczesnej. W dalszym przebiegu choroby zmniejsza się, lecz nie wygasa całkowicie. Ryzyko zakażenia płodu przez matkę, u której występuje kiła pierwszego okresu, wynosi 70–100%, kiła bezobjawowa wczesna – 40%, a kiła utajona późna – 10% [1, 2]. U około 40% nieleczonych kobiet dochodzi do zgonu płodu lub noworodka. Najczęstszą przyczyną zgonu płodu jest stan zapalny

łożyska i zmniejszenie dopływu krwi do płodu, mniejszą rolę odgrywa bezpośrednio zakażenie płodu *T. pallidum* [3, 4]. W przypadku infekcji 35% noworodków rodzi się żywych, ale bez objawów swoistych dla kiły wrodzonej.

Rozpoznanie kiły wrodzonej może być pewne lub prawdopodobne [5]. Rozpoznanie można uznać za pewne (potwierdzone) wówczas, gdy u noworodka (lub w materiale autopsyjnym) stwierdza się obecność krętków białych w próbkach pobranych ze zmian chorobowych, łożyska, pępowiny przy zastosowaniu metody ciemnego pola widzenia mikroskopu, immunofluorescencji bezpośredniej lub innego swoistego barwienia, testu zakaźności królika albo metody amplifikacji materiału genetycznego *T. pallidum*.

Rozpoznanie prawdopodobnie należy ustalić w przypadku:

- 1) noworodka martwo urodzonego z dodatnimi wynikami krętkowych odczynów serologicznych;
- 2) noworodka lub starszego dziecka z dodatnimi wynikami krętkowych odczynów serologicznych przy współistnieniu przynajmniej jednego z poniższych odchyłeń:
  - zmian klinicznych charakterystycznych dla kiły wrodzonej,
  - swoistych zmian w kościach długich w badaniu radiologicznym,
  - dodatniego wyniku odczynu RPR (ang. *rapid plasma reagin*) lub VDRL (ang. *venereal disease research laboratory*) w płynie mózgowo-rdzeniowym,
  - miana odczynu *Treponema pallidum particle assay* (TPPA) lub *Treponema pallidum hemagglutination assay* (TPHA) o wartości czterokrotnie większej niż u matki (konieczność wykonania badania u matki i dziecka przy porodzie),
  - miana odczynów kardioliipinowych (VDRL, RPR) o wartości czterokrotnie większej niż u matki (konieczność wykonania badania u matki i dziecka przy porodzie),
  - czterokrotnego wzrostu miana odczynów kardioliipinowych (VDRL, RPR) lub krętkowych w surowicy dziecka w czasie 3. miesiąca po porodzie,
  - dodatniego wyniku odczynu 19S-IgM-FTA-ABS, krętkowego IgM-EIA i/lub IgM-immunoblotu w surowicy dziecka,
  - jeśli matka dziecka była chora na kiłę w ciąży i nie otrzymała adekwatnego leczenia;
- 3) dziecka powyżej 12. miesiąca życia z dodatnimi wynikami krętkowych odczynów serologicznych [5].

Celem pracy jest omówienie najbardziej aktualnych zagadnień dotyczących kiły wrodzonej – zmieniającej się sytuacji epidemiologicznej, nowych możliwości skutecznego zapobiegania schorzeniu oraz kontrowersji dotyczących leczenia kiły kobiet ciężarnych.

## EPIDEMIOLOGIA

Ostatnie publikowane dane Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) podają,

że konsekwencje zakażenia krętkiem białym ponosi w skali globalnej około miliona kobiet w ciąży – 270 tys. noworodków rodzi się z kiłą wrodzoną, poronienia lub zgon okołoporodowy występuje u 460 tys. zakażonych kobiet, a 270 tys. noworodków rodzi się przedwcześnie lub z małą masą urodzeniową [6]. W Afryce Środkowej i Południowej, gdzie około 1,6 mln kobiet ciężarnych zakażonych krętkiem białym pozostaje niezdiagnozowanych, kiła wrodzona jest przyczyną około 1/3 zgonów noworodków [7]. W Chińskiej Republice Ludowej liczba przypadków kiły wrodzonej zwiększyła się ze 185 w 1998 r. do 2035 w 2004 r. Największą liczbę odnotowano w aglomeracji Szanghaju [8]. W sąsiedzącej z Polską Republicą Białoruskiej w latach 1996–2004 stwierdzono 4239 przypadków kiły wśród ciężarnych. Odsetek zakażonych kobiet zwiększył się z 8,4% w 1996 r. do 11,2% w 2002 r. i 10,5% w 2004 r. W tym czasie odnotowano 116 przypadków kiły wrodzonej oraz 46 noworodków martwo urodzonych i ponad 2 tys. poronień wywołanych zakażeniem krętkiem białym [9]. W Polsce obserwuje się również zwiększenie liczby przypadków kiły wrodzonej, mimo małych współczynników zapadalności na kiłę wczesną [2]. W Wielkiej Brytanii liczba przypadków kiły wrodzonej zwiększyła się z 2 w 1996 r. do 14 w 2005 r. [10].

Najważniejszym czynnikiem, który decyduje o występowaniu, a nawet zwiększeniu liczby przypadków kiły wrodzonej w skali globalnej, jest niewykonywanie badań przesiewowych w kierunku kiły u kobiet ciężarnych. W zależności od populacji, a także czynników indywidualnych wynika to m.in. z braku dostępności do opieki medycznej, złych warunków ekonomicznych, nieprawidłowego systemu opieki zdrowotnej nad kobietą w ciąży, współistnienia uzależnień, zakażenia HIV, młodego wieku i analfabetyzmu [7–10]. Istotną rolę odgrywają również masowe migracje ludności.

## METODY DIAGNOSTYKI

Do pewnego rozpoznania kiły wrodzonej wymagane jest wykazanie obecności *T. pallidum* u płodu lub noworodka [5]. Poza metodami tradycyjnymi, głównie wykrywania krętka białego w ciemnym polu widzenia mikroskopu świetlnego, w diagnostyce bezpośredniej kiły wrodzonej mogą być stosowane metody amplifikacji materiału genetycznego bakterii [5, 6]. W ostatnich latach opracowano wiele metod amplifikacji materiału genetycznego krętka, wykorzystujących różne primery, będące fragmentami genów o nie zawsze dobrze poznanej funkcji. Metody te są niestandardyzowane i – dotąd – dostępne jedynie w niewielu specjalistycznych laboratoriach.

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami europejskimi, z krwi pobranej z żyły obwodowej noworodka podejrzanego o kiłę wrodzoną należy wykonać ilościowe odczyny: VDRL lub RPR oraz TPPA (ewentualnie TPHA). Te same odczyny należy wykonać we krwi matki. U dziecka

należy ponadto oznaczyć obecność przeciwciał klasy IgM, które ze względu na dużą masę cząsteczki nie przenikają biernie przez łożysko od matki do płodu [5].

Trudności może sprawiać interpretacja wyników odczynów serologicznych w najwcześniejszych miesiącach życia dziecka. W tym okresie możliwe jest występowanie zarówno wyników dodatnich spowodowanych obecnością przeciwciał przeciwkrętkowych klasy IgG wytworzonych przez płód lub matczyne biernie przeniesionych przez łożysko, jak i ujemnych, jeśli matka uległa zakażeniu w późnym okresie ciąży. Biernie przeniesione przeciwciała kardiolipinowe ustępują do 3. i zanikają do 6. miesiąca, a krętkowe do 12. miesiąca; wytworzone przez płód utrzymują się, a miano ich się zwiększa. W ocenie wyników odczynów bierze się pod uwagę czterokrotne zwiększenie lub zmniejszenie ich miana [2]. U noworodka należy wykonać badanie morfologiczne krwi, ocenę funkcji wątroby i nerek. Zaleca się także wykonanie badania okulistycznego, badania płynu mózgowo-rdzeniowego oraz zdjęcia radiologiczne kości długich [5].

## PROFILAKTYKA

Profilaktyka kiły wrodzonej polega głównie na wczesnym wykrywaniu i leczeniu kiły u kobiet w ciąży. W Polsce badania ciężarnych opierają się na wykonywaniu kilowych odczynów serologicznych [USR (ang. *unheated serum reagin test*) lub VDRL] we krwi pobranej dwukrotnie – w czasie pierwszego badania ginekologicznego potwierdzającego ciążę oraz w drugiej jej połowie. W przypadku stwierdzenia dodatnich wyników ciężarna powinna być skierowana do poradni w celu przeprowadzenia dalszych badań diagnostycznych i leczenia [11]. Zgodnie z ostatnimi europejskimi zaleceniami, opracowanymi przez Międzynarodową Unię ds. Zwalczenia Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (*the International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI*) każda kobieta w ciąży powinna mieć wykonane przesiewowe testy serologiczne w kierunku kiły podczas pierwszego badania potwierdzającego ciążę. Do badań skriningowych IUSTI zaleca odczyny swoiste, przede wszystkim immunoenzymatyczne. Konieczność ponownego badania zależy od lokalnej sytuacji epidemiologicznej, a władze każdego kraju ustalają schemat badań profilaktycznych, oparty głównie na analizie kosztów. W Stanach Zjednoczonych zaleca się wykonywanie kilowych odczynów serologicznych na początku ciąży i w 28. tygodniu jej trwania oraz podczas porodu, jeśli jest to uzasadnione, natomiast w Federacji Rosyjskiej – na początku, w 21. i 36. tygodniu [5].

W związku z tym, że najwięcej przypadków kiły wrodzonej obserwuje się w krajach rozwijających się, WHO wraz z Bankiem Światowym, agendami Funduszu Narodów Zjednoczonych na Rzecz Dzieci (*United Nations International Children's Emergency Fund – UNICEF*)

i Programu Narodów Zjednoczonych ds. Rozwoju (*United Nations Development Programme – UNDP*) opracowały strategię wykrywania zakażeń przenoszonych drogą płciową, w tym kiły, za pomocą badań przesiewowych z zastosowaniem testów spełniających kryteria opisane akronimem ASSURED (*affordable, sensitive, specific, user-friendly, rapid and robust, equipment-free, deliverable to developing countries*). Badania te są dostępne, czule i swoiste, łatwe w wykonaniu, szybkie, nie wymagają sprzętu, w tym wirówki lub lodówki, oraz mogą być zastosowane w warunkach krajów Trzeciego Świata. Przykładami takich odczynów w diagnostyce kiły są: Determine Syphilis TP<sup>®</sup>, Syphilis Fast<sup>®</sup>, Syphicheck-WB<sup>®</sup>, SD Biotline Syphilis 3.0<sup>®</sup>, VISITECT Syphilis<sup>®</sup>. Odczyny ASSURED z założenia powinny łączyć cechy wysokiej czułości i swoistości odczynów krętkowych z szybkością i prostotą wykonania oraz małym kosztem odczynów niekrętkowych. Ich metodyka opiera się głównie na immunochromatografii lub aglutynacji cząsteczek lateksu – są to odczyny wyłącznie jakościowe. Czas otrzymania wyniku zwykle nie przekracza kwadransa. Porównanie różnych szybkich odczynów kilowych w ośmiu laboratoriach na różnych kontynentach wykazało, że ich czułość wynosi 84,5–97,7%, a swoistość 92,8–98% [12].

## LECZENIE KIŁY U KOBIET CIĘŻARNYCH

Według wytycznych Instytutu Wenerologii z 1974 r., kobiety ciężarne, u których rozpoznano kiłę, należy niezwłocznie zacząć leczyć zgodnie z ustalonym rozpoznaniem, a w drugiej połowie ciąży zastosować 20-dniowe leczenie profilaktyczne penicyliną prokainową w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 1,2 mln j. Jeżeli leczenie kiły rozpoczęto w drugiej połowie ciąży, można dodatkowo włączyć leczenie profilaktyczne. U wszystkich kobiet, które leczono z powodu kiły przed ciążą, należy zastosować 20-dniowe leczenie profilaktyczne, także w pierwszej i drugiej jej połowie. Z takiej terapii można zrezygnować wówczas, gdy ciężarna przeszła badania kontrolne po leczeniu przed zajściem w ciążę, a dwukrotne badania serologiczne wykonane w czasie ciąży dały wyniki ujemne [11].

Stosowanie penicyliny, które zapobiega urodzeniu chorego dziecka, jest leczeniem z wyboru kiły u kobiet ciężarnych [1–5]. W przypadku kobiet podających w wywiadzie uczulenie na penicylinę należy dokładnie przeanalizować uzyskane dane i wykonać skórną próbę uczuleniową, a po stwierdzeniu dodatniego wyniku przeprowadzić odczulanie i zastosować ten antybiotyk. Należy pamiętać, że wystąpienie u kobiety w ciąży odczynu Jarischa, Herxheimera i Łukasiewicza może grozić przedwczesnym rozpoczęciem akcji porodowej. Ciężarna musi być poinformowana o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia w czasie kuracji niepokojących objawów, takich jak skurcze macicy czy zmiana ruchów płodu.

Według zaleceń IUSTI w leczeniu kiły wczesnej (trwającej krócej niż rok) kobietom ciężarnym należy podać:

- penicylinę benzatynową w dawce 2,4 mln j. domięśniowo (po 1,2 mln j. w każdy pośladek) w dawce jednorazowej, chociaż część specjalistów uważa, że leczenie należy powtórzyć po tygodniu ze względu na skrócenie półokresu trwania leku, zwłaszcza w ostatnim trymestrze ciąży,
- penicylinę prokainową w dawce 0,6 lub 1,2 mln j. domięśniowo na dobę przez 10–14 dni.

U kobiet w ciąży można także stosować erytromycynę (500 mg 4 razy dziennie przez 14 dni). Ze względu na doniesienia o niepowodzeniu leczniczym po stosowaniu erytromycyny kobieta po rozwiązaniu ciąży powinna otrzymać leczenie doksykyliną. Podczas ciąży można stosować ceftriakson w dawce 500 mg/dobę domięśniowo na dobę przez 10 dni (z wyjątkiem pacjentek, które przebyły reakcją anafilaktyczną po penicylinie ze względu na możliwość reakcji krzyżowych) [5].

Duże kontrowersje budzi skuteczność azytromycyny stosowanej w pojedynczej dawce (2 g) lub przez 7–10 dni (1 g dziennie) doustnie lub parenteralnie. Głównymi mechanizmami działania azytromycyny są wiązanie z rybosomalną podjednostką 50S mRNA i hamowanie syntezy białek krętka bladego. Od początku lat 90. XX wieku rejestrowano szczepy *T. pallidum* odporne na makrolidy, w tym azytromycynę. Za oporność tę odpowiada mutacja A2058G w podjednostce 23S rybosomalnego RNA, stwierdzona w szczepach *T. pallidum* z San Francisco, Seattle, Baltimore i Dublinia w latach 1998–2003, co wiązało się z niepowodzeniami leczniczymi [13]. Wyniki badań wskazują, że stosowanie azytromycyny w leczeniu kiły, szczególnie u kobiet w ciąży, nie ma uzasadnienia w dowodach medycznych [14].

## LECZENIE KIŁY WRODZONEJ

Wszystkie dzieci urodzone z serologicznie dodatnich matek powinny otrzymać domięśniowo pojedynczą dawkę penicyliny benzatynowej 50 tys. j./kg m.c., niezależnie od tego, czy matka była leczona czy nieleczona w czasie ciąży, zwłaszcza w krajach o wysokiej zachorowalności na tę chorobę. Ostatnie zalecenia IUSTI podważają jednak zasadność takiego postępowania, szczególnie jeśli kobieta otrzymała prawidłowe leczenie przed 28. tygodniem ciąży [5]. Leczenie kiły wrodzonej należy wdrożyć u każdego dziecka, u którego stwierdza się pewne lub prawdopodobne kryteria rozpoznania zakażenia. Leczenie dzieci z kiłą wrodzoną wczesną należy prowadzić w warunkach szpitalnych. Według zaleceń Instytutu Wenerologii w 1. roku życia podaje się penicylinę krystaliczną w dwóch dawkach dobowych, zależnych od masy ciała, w 2. roku – penicylinę prokainową w dawce 0,3 mln j. na dobę; leczenie trwa 15 dni. W kile późnej

stosuje się penicylinę prokainową w dawce dobowej wynoszącej 0,6–1,2 mln j., zależnie od wieku i masy ciała dziecka, przez 30 dni [11]. Postępowanie zależy od wyników badań wielospecjalistycznych. Według zaleceń IUSTI leczenie kiły wrodzonej powinno polegać na podawaniu:

- penicyliny benzylowej w dawce 150 tys. j./kg m.c. dożylnie na dobę (podawanej w 6 dawkach co 4 godziny lub w 2–3 dawkach co 8–12 godzin) przez 10–14 dni lub
- penicyliny prokainowej w dawce 50 tys. j./kg m.c. domięśniowo na dobę przez 10–14 dni,
- penicyliny benzatynowej w dawce 50 tys. j./kg m.c. domięśniowo jednorazowo w przypadku prawidłowych wyników badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

Kontrola dzieci urodzonych przez matki, które przeszły zakażenie kiłą, nie jest, wg zaleceń Instytutu Wenerologii, potrzebna, jeśli matka ukończyła przed ciążą obserwację po leczeniu, a w czasie ciąży wyniki badania serologicznego w pierwszej i drugiej połowie były ujemne. Jeśli matka nie zakończyła obserwacji po leczeniu, chociaż w czasie ciąży odczyty serologiczne były ujemne, dziecko wymaga obserwacji klinicznej i kontroli serologicznej (VDRL, FTA-ABS) w 6. miesiącu życia [11].

Podsumowując, kiła wrodzona – ze względu na sytuację epidemiologiczną, zmieniającą się politykę ekonomiczną i zdrowotną, migracje oraz często brak swoistych objawów u noworodka, ułatwiających jej rozpoznanie – stanowi wciąż wyzwanie dla pediatrów, neonatologów i dermatologów. Niewątpliwie najistotniejszą rolę w jej zapobieganiu pozostają profilaktyczne badania kobiet ciężarnych.

## Piśmiennictwo

1. **Randolf J.D., Sánchez P.J., Schulz K.F., Murphy F.K.:** Congenital syphilis. [w:] K.K. Holmes, P.F. Sparling, P. Mårdh, S.M. Lemon, W.E. Stamm, P. Piot i inni (red.). Sexually transmitted disease. McGraw-Hill Inc., New York 1999, 1165-1189.
2. **Chodynicka B., Serwin A.B., Klepacki A.:** Kiła. [w:] T.F. Mroczkowski. (red.). Choroby przenoszone drogą płciową. Wyd. 2. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006, 245-326.
3. **Sheffield J.S., Sánchez P.J., Morris G.W., Maberry M., Zeray F., McIntire D.P. i inni:** Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. Am J Obst Gynecol 2002, 186, 569-573.
4. **Goldenberg R.L., Culhane J.F., Johnson D.C.:** Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. Clin Perinatol 2005, 32, 523-559.
5. **French P., Gomberg M., Janier M., Schmidt B., Van Voorst Vader P., Young H.:** 2008 European Guideline on the Management of Syphilis. Dostępne na: <http://www.iusti.org/regions/Europe/IUSTI%20syphilis%20guideline%202008.pdf>.
6. **Saloojee H., Velaphi S., Goga Y., Afadapa N., Steen R., Lincetto O.:** The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. Bull World Health Organ 2004, 82, 424-430.

7. **Gloyd S., Chai S., Mercer M.A.:** Antenatal screening in sub-Saharan Africa: missed opportunities for mortality reduction. *Health Policy Plan* 2001, 16, 29-34.
8. **Chinese Center for Disease Prevention and Control; Center for STI and AIDS prevention and control.** 2004 report on STD epidemic analysis in China. *Bulletin for STI Prevention and Control* 2005, 19, 2-8.
9. **Pankratov O.V., Saluk Y.V., Klimova L.V.:** Epidemiology of syphilis in pregnant women and congenital syphilis in Belarus. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2006, 15, 35-38.
10. **Simms I., Ward H.:** Congenital syphilis in the United Kingdom: are we prepared? *Sex Transm Infect* 2006, 82, 2.
11. **Instytut Wenerologii Akademii Medycznej w Warszawie:** Zalecenia dotyczące leczenia i obserwacji po leczeniu kiły. Pismo z dn. 16 V 1974 (LWO/137-VIII/74).
12. **WHO/TDR.** Laboratory based evaluation of rapid syphilis diagnostics. Diagnostic evaluation series 2003. Dostępne na [http://www.who.int/std\\_diagnostics/publications/meetings/SDI\\_Report.pdf](http://www.who.int/std_diagnostics/publications/meetings/SDI_Report.pdf).
13. **Lukehart S., Godornes C., Molini B.J., Sonnett P., Hopkins S., Mulcahy F. i inni:** Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and in Ireland. *N Engl J Med* 2004, 351, 154-158.
14. **Zhou P., Qian Y., Xu J., Gu Z., Liao K.:** Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis* 2007, 34, 472-474.

**Otrzymano:** 16 III 2009 r.

**Zaakceptowano:** 31 III 2009 r.