

# Omandatud süüfilis, muudatused laboratoorses skriiningus

Maire Karelson<sup>1, 2</sup>

Omandatud süüfilis on seksuaalsel teel leviv infektsioon, millesse haigestumus on Eestis viimastel aastakümnetel oluliselt vähenenud. Süüfilise diagnoosimisel on laboratoorsete testide osatähtsus suur, kuna kliiniliste sümptomite spekter on lai ja esinevad latentse perioodid. 2014. aastal muutus Eestis süüfilise esmase skriiningu algoritm, mille kohaselt asendati mittetreponemaalne test treponemaalsega. Valepositiivsuse välistamiseks tuleb esmane positiivne test kinnitada, tehes teise treponemaalse testi. Haiguse aktiivsuse ja hilisema ravi tõhususe hindamiseks on oluline määrata ka mitte-treponemaalne plasmareagiini kiirtest koos tiitriga. Süüfilise ravis on esmavalikuks pikatoimeline penitsilliin, mis tagab patsiendi parema ravisoostumuse ja võimaldab ravi läbi viia ambulatoorsetes tingimustes.

Süüfilis on spiroheedi *Treponema pallidum* (TP) alaliigi *pallidum*'ist põhjustatud, peamiselt seksuaalsel teel leviv multisüsteemne haigus, mille korral haigusnähud vahelduvad sümptomivabade ehk latentsete perioodidega. Kirjeldatud haigusjuhtude põhjal arvatakse süüfilisel olevat enam kui 500-aastane ajalugu, spiroheet ise avastati 1905. aastal (1). Kliinilisi andmeid süüfilise kohta on kogutud eksperimentaalsete uurin-gute käigus, ravimata juhtude jälgimise teel ja lahangumaterjalide alusel. Meditsiinieetika negatiivseks näiteks võib pidada Tuskegee uuringut aastatest 1932–1972, mille raames jäeti 431 süüfilisse nakatunud mustanahalist meest aastakümneteks ilma ravita, et koguda lisainfot haiguse kliinilise avaldumise ja kulu kohta (2).

Euroopa Haiguste Preventsiiooni ja Kontrolli Keskus (ECDC) ning WHO määratlevad omandatud süüfilise varase ja hilise vormi ajalist piiri erinevalt. ECDC peab varaseks neid süüfilisejuhte, mille korral on nakatumine toimunud viimase 12 kuu jooksul, WHO alusel on omandatud varase ja hilise süüfilise piiriks 2 aastat nakatumisest (3, 4). Omandatud varane süüfilis avaldub esmase, sekundaarse ja varase latentse süüfilisena. Omandatud hiline süüfilis avaldub kolmandase ehk tertsiarse süüfilisena naha (gummatosne, s.t esinevad sõlmed, naastud ja haavandid), veresoonte (kardiovaskulaarne) ja kesknärvisüsteemi (neurosüüfilis) vormina või hilise latentse süüfilisena.

## EPIDEMIOLOOGIA

Vaatamata penitsilliini avastamisele möödunud sajandi keskel on haigestumus süüfilisse püsinud maailmas suhteliselt kõrgel tasemel. WHO andmetel diagnoositi 1999. aastal 100 000 uut süüfilisejuhtu täiskasvanutel Põhja-Ameerikas, 140 000 Lääne-Euroopas, 100 000 Ida-Euroopas ja Kesk-Aasias, 370 000 Põhja-Aafrikas ja Lähis-Idas ning 3–4 miljonit nii Ladina-Ameerikas, Aafrika alam-Saharas kui ka Lõuna- ja Kagu-Aasias (5). USAs diagnoositi 1990. aastatel 20,3 uut süüfilisejuhtu 100 000 inimese kohta ning see on olnud suurim näitaja penitsilliini avastamisele järgnenud ajastul.

Käesoleva sajandi alguses suurenes Euroopas ja USAs varase süüfilise juhtude arv meestel, põhjuseks puhangud homoseksuaalide seas. 2013. aastal moodustasid USAs esmase ja sekundaarse süüfilise juhtudest kuni 90% mehed (6). Homoseksuaalidel on omandatud varase varase süüfilise riskiteguriteks kaasnev HIV-infektsioon, narkootikumide tarbimine ning uue seksuaalpartneri leidmine interneti vahendusel (7).

Eestis oli haigestumus omandatud süüfilisse 1990. aastate keskel samuti suur, kuid sellele on järgnenud püsiv haigestumuse vähenemine. Terviseameti andmetel oli meil süüfilisse haigestumus 100 000 inimese kohta 2001. aastal 29,2 ja 2013. aastal 2,9 juhtu. Haigestumus on suurim Narvas, Tallinnas, Valga- ja Viljandimaal. Varane süüfilis moodustas 50% juhtudest.

Eesti Arst 2015; 94(3):159–165

Saabunud toimetusse: 11.02.2015  
Avaldamiseks vastu võetud: 26.02.2015  
Avaldatud internetis: 27.03.2015

<sup>1</sup> TÜ nahahaiguste kliinik, <sup>2</sup> TÜK nahahaiguste kliinik

Kirjavahetajaautor:  
Maire Karelson  
maire.karelson@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
omandatud süüfilis,  
laboratoorne diagnostika,  
treponemaalne test,  
mittetreponemaalne test

Meeste osakaal oli 2013. aastal 55,3%. Enam kui poole diagnoositud juhtudest (60,5%) moodustasid isikud vanuses 30–49 aastat, neile järgnes 20–29aastaste vanuserühm (26,3%) (8).

Treponeemi ülekanne toimub seksuaalakti ajal varase süüfilise haige limaskestas või nahas olevate mikrovigastuste kaudu (9). Süüfilisse võib nakatuda suudlemisel, oraalseksi teel, aga ka erosiivsete naha- või limaskestakollete puudutamisel. Esmashaavandi, erosiivsete paapulite, laiade kondüloomide ja limaskestade naastude koevedelikus leidub rohkesti treponeeme, 1/3 nendest haigetest annab infektsiooni edasi oma partnerile (10).

## PATOFÜSIOLOOGIA

Treponeem ei kasva söötmetel, mistõttu on teadmised tema patofüsioloogiast suhteliselt piiratud. Treponeemi sattumisel organismi käivitub loomulik ja omandatud rakuline immuunvastus. Nakkusvärati piirkonda kogunevad polümorfne nuklearsed leukotsüüdid, hiljem CD4+ ja CD8+ T-rakud, aktiveeritud monotsüüdid, makrofaagid ja dendriitrakud (11). Humoraalse immuunvastuse käigus toodetakse mitmeid treponeemivastaseid antikehi. Immuunvastust võib pidada paradoksaalseks, sest vaatamata esmashaavandi paranemisele levivad spiroheedid vereringesse ja sealt edasi erinevatesse elunditesse ning see võimaldab haiguse manifesteerumist aastaid hiljem.

## KLIINILISED VORMID

### Esmane süüfilis

Umbes kolm nädalat (3–90 päeva) pärast nakatumist moodustub nakkusvärati piirkonda punetav valutü haavanduv paapul.



Foto 1. Sekundaarne süüfilis – roseoolpapuloosne lööve kehatüvel.

Klassikaline süfiliitiline haavand kujutab endast üksikut pindmist puhtapõhjalist anogenitaalset haavandit, mis on 0,5–2 cm suurusega, ümara või ovaalse kujuga, kergelt rulluvate servadega ning palpatsioonil tihke ja valutü. Haavandi põhi on tavaliselt servadega samal kõrgusel. Atüüpilistel juhtudel esineb mitmeid sügavamaid valulikke haavandeid, mis on konsistentsilt pehmed ja mille põhja katab eritis. Ekstragenitaalsed haavandid võivad paikneda suuõõnes, tupes, emakakaenal, pärakus, sõrmel jm (12). Nakatumisjärgsel 4.–5. nädalal suurenevad regionaalsed lümfisõlmed, mis on palpatsioonil kõva ja vetruva konsistentsiga, valutü, naha suhtes liigutatavad. Esmashaavand paraneb 3–6 nädala vältel ilma ravita, jättes nähtavale sekundaarse pigmendilaigu või armi.

### Sekundaarne süüfilis

Esmashaavandi spontaanse paranemise järel kujuneb 25%-l ravimata haigetest välja sekundaarne süüfilis, mida iseloomustab lai sümptomispekter (13). Bakterieemia võib põhjustada kehatemperatuuri tõusu, isutust, jõuetust, pea- ja lihasevalusid. Maksa, mao-sooletrakti, neerude, silmade (granulomatoosne uveit, *n.opticus*'e neuuriit) ja kesknärvisüsteemi kahjustust esineb harva (14).

Klassikaliseks lööbeelemendiks nahal on roseoolid: isoleeritud sümmeetrilise paigutusega hüperemilised laigud, mis on 0,5–2 cm suurused ning ilmuvad rindkerele ja jäsemetele 2–3 kuud pärast esmashaavandit (vt foto 1). Roseoolidele lisanduvad punakaspruunid tihke konsistentsiga paapulid või kergelt ketendavad naastud, mis lisaks kehatüvele paiknevad sümmeetriliselt peopesades ja jalataldadel (15) (vt foto 2). Pustulaarseid süfiliide kirjeldatakse tänapäeval harva. Suu limaskestal ja genitaalidel võib leida paapuleid ja erosiivseid naaste (13). Süfiliidid ei sügele, on valutü ja taandarenevad ilma ravita, kuid ilmuvad mõne aja pärast taas. Paapulite hüpertrofeerumise tagajärjel kujunevad välja retsidiivile omased laiad kondüloomid, näiteks perianaalselt.

Sekundaarse süüfilisega haigel esineb telogeenkarvade väljalangust (juuksed, kulmud, ripsmed), aga ka väikesekoldelist juustekadu, mida nimetatakse „koidest näritud“ alopeetsiaks. Kummikonsistentsiga suurenenud siledapinnalised perifeersed



**Foto 2.** Sekundaarne süüfilis – sümmeetriline lööve taldadel.



**Foto 3.** *Syphilis maligna* – haavanduv pustuloosne lööve kehatüvel.

lümfisõlmed on palpeeritavad mõlemal pool kaelal, kaenla all ja kubemes.

Sarnaselt primaarsee süüfilisega taanduvad ka sekundaarse süüfilise kliinilised sümptomid ilma ravita. Erandiks on *syphilis maligna* (raskekujuline haavanduv pustulaarne vorm) (16) (vt foto 3).

### Latentne süüfilis

Latentset faasi iseloomustab infektsioonile omaste kliiniliste tunnuste puudumine ja samaaegne seroloogiliste testide positiivsus. Varane latentne süüfilis diagnoositakse, kui nakatumine on toimunud viimasel 12 kuul, anamneesis selgub kontakt süüfilishaigega või eelnev haavandi olemasolu, testiga on tuvastatud serokonversioon või mittetreponeemaalse testi tiitri 4-kordne tõus.

Kui haigel on seroloogilised testid positiivsed, kliinilised haigusnähud puuduvad, aga võimalikust kontaktist on möödunud enam kui 12 kuud, on tegemist hilise latentse süüfilisega. Tänapäeval käsitletakse teadmata kestusega latentset süüfilist hilise latentse süüfilisena, kuna täpne nakatumise aeg on mõlemal vormil enamasti oletuslik (17).

### Kolmandane süüfilis

Penitsilliini avastamisele eelneval ajastul avaldus kolmandane ehk hiline süüfilis 25–40%-l ravimata haigest, tänapäeval umbes 10%-l (18). Kahjustuvad erinevad elundid 1.–30. nakatumisjärgsel aastal. Oslo uuringu

andmete alusel kujunes 10%-l kardiovaskulaarne, 16%-l gummatosne ja 6,5%-l sümptomaatiline neurosüüfilis (13). Gummad esinevad nahas, nahaaluskoos ja limaskestas granulomatoosse haavanduva infiltraadina, siseelundites ja luudes lisamassina.

Kardiovaskulaarne süüfilis avaldub 15–30 aastat pärast nakatumist aordi üleneva osa kahjustusena, mille tagajärjel kujuneb välja aneurüsm ja aordiklappide puudulikkus. Süfiliitiline vaskuliit *vasa vasorumite*'s viib südame pärgarterite ahenemise ja tromboseerumiseni ning soodustab infarkti teket.

Neurosüüfilis avaldub meningiidina, kraniaalnärvi düsfunktsioonina, meningovaskulaarse või parenhümatosse vormina (*parees, tabes dorsalis*) (13).

Hilissüüfilise kahtluse korral soovitatakse uurida kõiki haigeid, kellel esineb aordiklapi puudulikkus, aordi aneurüsm, ootamatu ja seletamatu nägemis- või kuulmiskadu.

### LABORATOORNE DIAGNOSTIKA

Süüfilise laboratoorne diagnostika on tänapäeval omandanud olulise tähenduse, kuna haiguse kliiniline spekter varieerub, klassikalisi sümptomeid esineb harva ja latentsete vormide osakaal on suur.

### Treponeemi tuvastamine

*T. pallidum*'i tuvastamine kinnitab alati diagnoosi. Pimeväljameetod sobib treponeemide avastamiseks varajase süüfilise kolletest või

lümfisõlme punktaadist (19). Polümeraasahelreaktsiooni (PCR) meetodit eelistatakse suu limaskestast saadud materjali uurimisel, et välistada saprofüütsetest treponeemidest tingitud valepositiivsus. Testimiseks sobib ka muu koeline materjal, kuigi vereseerumi puhul on testi tundlikkus vähene (20, 21). Rahvusvaheliselt aktsepteeritav meetodika PCRil praegu puudub. Treponeemi alatüübi väljaselgitamist ei peeta kliinilises praktikas vajalikuks, avaldatud uuringute alusel domineerib Euroopas alatüüp 14d (22). Nahas, limaskestas jt kudedes on polükloonaalsete antikehade abil võimalik treponeeme tuvastada immunohistokeemilisel meetodil (23). Värvimist hõbedaga (Wart-hini-Starry järgi) peetakse keerukaks ja sageli kasutuks meetodiks. Otsesest fluorestseeruvate antikehade testist on viimasel ajal loobutud.

## Seroloogilised testid

Süüfilise diagnostikas on samal ajal kasutatud mittetreponeemaalsed ja treponeemaalsed teste. Ükski nendest testidest ei võimalda eristada veneerilist süüfilist teistest mitteveneerilistest treponeematoosidest. Mitmed töömahukad ja raskesti hinnatavad testid (Wassermanni test, TP immobilisatsiooni test, FTA-ABS ehk *Treponeema*-antikeha fluorestsentsabsorptsiooni-analüüs) on aastate jooksul asendunud käepärasemate ja automaatselt teostatavate testidega. Mittetreponeemaalsed testid (plasmareagiini kiirtest (RPR), veneroloogilise haiguse laboratoorse uuringu test (VDRL)) sisaldavad lipoidsete antigeenide (kardioliipiin, kolesterool, letsitiin) segu, on odavad, lihtsalt ja kāsitsi teostatavad ning suhteliselt tundlikud. Need testid muutuvad positiivseks 10–15 päeva pärast esmashaavandi teket, saavutavad mitteravimise korral kõrgeima taseme 1.–2. haigusaastal ja jäävad madalas tiitris positiivseks veel aastateks (24). Mittetreponeemaalsed testid on haiguse aktiivsuse ja ravi efektiivsuse hindamise aluseks.

Süüfilise diagnostikas on rakendatud erinevaid treponeemaalsed teste: TP hemaglutinatsioonitest (TPHA), TP osakeste passiivne aglutinatsioonitest (TPPA-TP), TP mikrohemaglutinatsioonitest (MHA-TP), *Treponeema*-antikeha fluorestsentsabsorptsiooni-analüüs (FTA-ABS), treponeemaalne immunoensüüminanalüüs (EIA), kemiluminestsentsimmuunanalüüs (CIA), TP IgG

immunoblotanalüüs (25, 26). Enamik nende testide korral kasutatakse rekombinantseid treponeemaalseid antigeene, määratakse koos IgM ja IgG. Treponeemaalsed testid muutuvad positiivseks haavandi tekkele järgneva 1–2 nädala jooksul. Need testid ei sobi haiguse aktiivsuse määramiseks ega ravi hindamiseks ning need võivad jääda positiivseks kogu ravijärgseks eluks (25). Spetsiifiliste treponeemivastaste IgM-i antikehi määravate testide (IgM-i EIA, 19S-IgM-FTA-ABS, IgM-immunoblotanalüüs) tundlikkus on aktiivse haiguse korral vähene (26). IgM-i määramist soovitatakse vastündinute ja kesknärvisüsteemi haigestumise korral (24). Arengumaades kasutatakse süüfilise skriiningul ka kiirteste, mis on kohe kohapeal tehtavad, ei vaja laboratoorset tehnikat ja on saanud WHO heakskiidu, et vähendada haigestumist kaasasündinud süüfilisse.

Eesti on Euroopa laborite eeskujul ja haigestumuse olulise vähenemisega seoses loobunud 2014. aastal mittetreponeemaalse testi kasutamisest süüfilise esmasel skriiningul. Esmase testina rakendatakse meil treponeemaalset EIAd. Valepositiivsuse vältimiseks soovitatakse positiivne tulemus alati üle kontrollida teise treponeemaalse testiga, milleks rakendatakse TPHAd või immunoblotanalüüsi. Immunoblotanalüüs ei ole süüfilise diagnostikas teiste treponeemaalsete testide kõrval eelistatud, kuna see on kallis ja tulemused on kohati raskesti tõlgendatavad. Kui kinnitav test osutub positiivseks, tehakse haiguse aktiivsuse hindamise eesmärgil ka mittetreponeemaalne RPR koos lõpptiitri määramisega.

Neurosüüfilise kahtluse korral alustatakse esmalt TPHAgaliikvorist ja positiivse tulemuse korral määratakse indeks. Indeksi arvutamine on keerukas ning nõuab paralleelselt albumiinide koefitsiendi arvutamist, mistõttu tuleb uuringuks saata ka haige vereseerum.

Haiguse aktiivsuse ja ravi efektiivsuse hindamisel soovitatakse Euroopa ravijuhendis mittetreponeemaalset testi määrata 1., 3. ja 6. kuul ning seejärel iga 6 kuu järel, kuni test on negatiivne või tiiter langenud 1 : 1 – 1 : 4 esimesel raviaastal (27). Analüüside määramisel soovitatakse kasutada alati sama testi ja sama laborit.

## Seroloogiliste testide valenegatiivsus ja -positiivsus

Kõik seroloogilised testid on negatiivsed enne esmashaavandi teket, haavandi tekke



hetkel ja võivad olla negatiivsed veel järgneval 5–15 päeval. Esmase süüfilisega haigetest 2/3-l on olnud treponemaalne test positiivne ja mittetreponeaalne test negatiivne, 1/3-l on olnud vastupidi (28). Mittetreponeaalse testi valenegatiivsust süüfilise hilisvormi korral ei peeta tänapäeval tõenäoliseks, test on enamasti positiivne madalas tiitris. Uuringute alusel esineb mittetreponeaalse testi valepositiivsust 0,2–0,8%-l testidest (29). Ägedat bioloogilist valepositiivsust (alla 6 kuu) tuleb ette vaktsineerimise ja müokardiinfarkti järel, raseduse ajal ja palavikuliste seisundite puhul. Kroonilist bioloogilist valepositiivsust (6 kuud ja enam) esineb süstivatel narkomaanidel, autoimmuunhaiguste, HIV-infektsiooni, leepira ja pahaloormuliste kasvajate korral ning eakatel. Enamasti on tiiter madal ( $\leq 1 : 4$ ) ja pole püsivalt positiivne (29). Positiivne mittetreponeaalne test tuleb alati üle kontrollida treponemaalse testiga. Treponemaalse testi valepositiivsust (FTA-ABSi korral enam kui TPHA, MHA ja TPPA puhul) on ette tulnud autoimmuunhaiguste, Lyme'i tõve ja raseduse korral ning siis soovitatakse teha IgG immunoblotuuring.

### Lumbaalpunktsiooni ja seljaajuvedeliku uuringu vajadus

Kõikidel seropositiivsetel haigetel on soovitatav teha neuroloogiline, otoloogiline ja oftalmoloogiline läbivaatus, et välistada neurosüüfilis (30).

Kui varase süüfilisega HIV-negatiivsel või -positiivsel patsiendil puuduvad neuroloogilisele kahjustusele viitavad sümptomid, siis ei peeta ravijuhendi kohaselt lumbaalpunktsiooni vajalikuks (27).

Seljaajuvedeliku uuring tuleb teha kõigil neuroloogiliste nähtudega haigetel vaatamata süüfilise staadiumile, aga ka gummatosse või kardiovaskulaarse süüfilise korral. Asümptomaatilise neurosüüfilise esinemise võimalikkust peetakse tänapäeval harvaks ning puudub konsensus selle defineerimisel. Siiski soovitatakse seljaajuvedeliku uuringut hilissüüfilisega HIV-positiivsetel, kellel CD4+ on  $\leq 350/\text{mm}^3$  ja/või treponemaalse testi tiiter  $> 1 : 32$ , seroloogilise resistentsuse korral ja alternatiivse ravi (tetratsükliin vm) kasutamisel hilissüüfilisega haigel (27).

Seljaajuvedelikus määratakse valgu üldhulk, mononukleaarsete rakkude arv, süüfilise treponemaalne ja mittetreponeaalne test. Ravijuhendis on rõhutatud, et

testide tulemuste tõlgendamine ei ole lihtne. Normaalne valgu ja mononukleaaride tase ei välista neurosüüfilist. Positiivne treponemaalne test ei kinnita neurosüüfilise diagnoosi, aga testi negatiivne tulemus pigem välistab neurosüüfilise võimaluse (27). RPRi väärtust peetakse tema vähese tundlikkuse ja spetsiifilisuse tõttu neurosüüfilise diagnostikas mitteoluliseks. VDRLi tulemus on osutunud seljaajuvedelikus positiivseks ühel haigel kolmest. Kõrvalekallete (kõrge valgutase, hüpertsütoos) esinemise korral soovitatakse lumbaalpunktsiooni korrata 6 nädalat kuni 6 kuud pärast ravi.

### RAVI

Kõiki süüfilise diagnoosiga haigeid tuleb uurida teiste seksuaalsel teel levivate infektsioonide suhtes, kaasa arvatud HIV ja C-hepatiit. Euroopa ravijuhendis on soovitatud uurida ka B-hepatiidi suhtes ja antikehade puudumise korral vaktsineerida (27).

Tänapäeval kasutatakse süüfilise ravis esmavalikuna pikatoimelist penitsilliini, mis ei vaja igapäevast manustamist ja võimaldab ravi ambulatoorsetes tingimustes. Muudatus on tulenenud vajadusest parandada haigete ravisoostumust ja tagada ravi tõhusus. Uuringud on näidanud, et 2,4 mln TÜ bensatiinpenitsilliin G ühekordne manustamine säilitab treponemitsiidse taseme serumis 21–28 päeva ja nii piisab varase süüfilise puhul ühest, hilise süüfilisega haigel 3 lihasesisesest süstest (vt tabel 1). Penitsilliiniallergia korral tuleb rakendada alternatiivset ravi. Hilise süüfilise puhul ei ole alternatiivse ravi kasutamine hästi tõendatud ja soovitatakse haige desensibiliseerimist.

Neurosüüfilise, aga ka nägemis- ja kuulmiskahjustusega haiged on soovitatav hospitaliseerida ravimi veeniseseks manustamiseks (vt tabel 1). Erilist tähelepanu vajavad rasedad, sest ravimata varase süüfilise korral haigestub 70–100% järglastest, nendest kuni 1/3 sureb enne sündi (31). Varane, enne 20. rasedusnädalat teostatud ravi vähendab oluliselt järglase nakatumisriski. Ravijuhendis on rõhutatud, et HIV-positiivse süüfilishaige ravis ei ole erinevusi võrreldes HIV-negatiivse haigega (27).

Kõiki süüfilise diagnoosiga haigeid tuleb informeerida Jarischi-Herxheimeri reaktsioonist, mis tekib pärast esimese ravimidoosi manustamist. Reaktsioon esineb kuni 95%-l esmase ja sekundaarse süüfilisega haigetest ning see võib avalduda

**Tabel 1.** Süüfilise raviskeemid

Süüfilise vorm	Esmavaliku ravim	Alternatiivne ravim
Primaarne, sekundaarne ja varane latentne süüfilis	Bensatiinpenitsilliin G: 2,4 mln TÜ i/m ühekordselt	Prokaiinpenitsilliin: 600 000 TÜ i/m 10–14 päeva Doksütsükliin: 100 mg x 2 p/os 14 päeva Asitromütsiin: 2 g p/os ühekordselt Tseftriaksoon: 0,5–1 g s/cut või i/v 10 päeva
Hiline latentne, gummatoosne, kardiovaskulaarne süüfilis	Bensatiinpenitsilliin G: 2,4 mln TÜ i/m 1., 8. 15. päeval	Prokaiinpenitsilliin: 600 000 TÜ i/m 17–21 päeva Doksütsükliin: 100 mg x 2 p/os 21–28 päeva
Neurosüüfilis	Bensüülpenitsilliin: 18–24 mln TÜ (3–4 mln TÜ 4 tunni järele) i/v päevas 10–14 päeva	Tseftriaksoon: 1–2 g i/v 10–14 päeva Prokaiinpenitsilliin: 1,2–2,4 mln TÜ i/m 10–14 päeva; lisaks probenetsiid: 500 mg 4 x päevas 10–14 päeva

ka hilisvormi korral (32). Haige enesetunne halveneb, esinevad külmavärinad, pea- ja lihasevalud, kehatemperatuur tõuseb kuni 40 °C-ni, lööve intensiivistub. Nähud vaibuvad iseenesest 24 tunni jooksul. Kardiovaskulaarse ja neuroloogilise haigusvormi korral soovitatakse eluohtlike komplikatsioonide ärahoidmiseks manustada 20–60 mg prednisolooni 3 päeva jooksul (27).

### Kontaktsete väljaselgitamine

Seksuaalkontaktseteks peetakse kõiki isikuid, kellel on olnud vaginaalne, oraalne või anaalne vahekord süüfilishaigega, vaatamata sellele kas barjäärimeetodit kasutati või mitte. Inkubatsioonperioodist tulenevalt peetakse oluliseks 3 eelneva kuu, hilisvormide korral kuni viimase 2 aasta partnereid. Kontaktsete väljaselgitamine on oluline, kuna varase süüfilisega haige partneritest nakatub 46–60% (27). Kontaktseid kontrollitakse kliiniliselt ja seroloogiliselt esmasel visiidil, 6 nädalat ja 3 kuud hiljem.

### Jälgimine

Süüfilise diagnoosiga haiged vajavad ravi järel pikaajalist jälgimist. Varase süüfilisega haiged allutatakse kliinilisele ja seroloogilisele testimisele 1., 3., 6. ja 12. kuul. Varase haigusvormi korral peaks mittetreponeemaalse testi tiiter langema 6 kuu jooksul 4 korda. Kui 4kordset tiitri langust ei ilmne 6–12 kuu jooksul, soovitavad mõned eksperdid ravikuuri korrata (24). Hilise latentse süüfilisega haigetel lähtutakse mittetreponeemaalse testi tiitri madalaimast väärtusest. Tiitri 4kordne tõus viitab reinfektsioonile või reaktivatsioonile ning ravijuhendi kohaselt tuleb ravi korrata (27). Sellises olukorras on soovitatav uuesti üle kontrollida ka varasemad kontaktid. Oluline on meeles pidada, et treponemaalsed testid võivad pärast ravi jääda positiivseks kogu eluks ja vajadus korduvaks raviks

puudub. Neurosüüfilisega haigetel tuleb ravi järel seljaajuvedeliku uuringut korrata 6. nädalal kuni 6. kuul (33).

### KOKKUVÕTE

Omandatud süüfilis on seksuaalsel teel leviv infektsioon, mis naha ja limaskestade kõrval kahjustab teisi kudesid ja mille korral haigusnähtud vahelduvad sümptomivabade ehk latentsete perioodidega. Süüfilise laboratoorne diagnostika on keeruline, puudub üks ja ainus universaalne test. 2014. aastal muutus Eestis süüfilise laboratoorse skriiningu algoritm, mille kohaselt rakendatakse esmase testina treponemaalset testi. Valepositiivsuse välistamiseks on soovitatav esmase testi positiivne tulemus kinnitada üle teise treponemaalse testiga. Kinnitava testi positiivse tulemuse korral määratakse mittetreponeemaalne RPR koos tiitriga, mis võimaldab hinnata haiguse aktiivsust ja ravi efektiivsust. Süüfilise ravis on esmavalikuks pikatoimeline penitsilliin, mida manustatakse lihasesse üks kord nädalas. HIV-positiivse ja HIV-negatiivse patsiendi ravis erinevusi pole. Treponemaalsed testid jäävad ravi järel positiivseks ja nende alusel ei tule ravi korrata.

### VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor deklareerib, et tal puudub huvide konflikt seoses artikli avaldamisega ja ta pole artikli kirjutamisel saanud rahalist ega muud majanduslikku toetust.

### SUMMARY

#### Acquired syphilis changes in laboratory screening

Maire Karelson<sup>1,2</sup>

Acquired syphilis is a sexually transmitted infectious disease with a wide spectrum of clinical symptoms and latent stages. In

<sup>1</sup> Department of Dermatology, University of Tartu, Tartu, Estonia;  
<sup>2</sup> Dermatology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maire Karelson  
maire.karelson@kliinikum.ee

**Keywords:** acquired syphilis, laboratory diagnostics, treponemal test, non-treponemal test

recent decades the number of new cases of syphilis has decreased in Estonia. In 2014 the laboratory screening of syphilis was changed. According to the new screening algorithm, the first test for screening is now the treponemal test and the positive result of this test must be confirmed by the second treponemal test. The purpose of such double checking is to avoid false positivity. In the case of a positive result of the confirmatory treponemal test, a non-treponemal RPR test with the final titer has to be carried out. This allows to evaluate the serological activity of the disease and the effect of treatment. In the treatment of syphilis the drug of the first choice is Benzathine penicillin G, which allows to treat patients in an outpatient department and to improve patient compliance.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Sparling PF. Natural history of syphilis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, eds. Sexually transmitted diseases. New York: McGraw-Hill, 1990:213–9.
2. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The Tuskegee study of untreated syphilis: the 30th year of observation. Arch Intern Med 1964;114:792–8.
3. European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://www.ecdc.europa.eu/>.
4. World Health Organisation. Sexually transmitted infections management guidelines 1999. [http://www.who.int/HIV\\_AIDS](http://www.who.int/HIV_AIDS).
5. Hook EW 3rd, Peeling RW. Syphilis control- a continuing challenge. N Engl J Med 2004;351:122–4.
6. Patton ME, Su JR, Nelson R, et al. Primary and secondary syphilis – United States, 2005–2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:402–6.
7. Wong W, Chaw JK, Kent CD, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002–2003. Sex Transm dis 2005;32:458–63.
8. Nakkushaiguste esinemine ja immunoprofülakтика Eestis 2013. <http://www.terviseamet.ee>.
9. French P. Syphilis. BMJ 2007;334:143–7.
10. Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med 1992;326:1060–9.
11. Baker-Zander S, Sell S. A histopathologic and immunologic study of the course of syphilis in the experimentally infected rabbit. Demonstration of long-lasting cellular immunity. Am J Pathol 1980;101:387–414.
12. Jones L, Ong ELC, Okpokam A, et al. Three cases of oral syphilis – an overview. Br Dental J 2012;212:477–80.
13. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Brusgaard material. Med Clin North Am 1964;48:613–7.
14. Chapel TA. The signs and symptoms of secondary syphilis. Sex Trans Dis 1980;7:161–4.
15. Cruz AR, Pillay A, Zuluaga AV, et al. Secondary syphilis in Cali, Colombia: new concepts in disease pathogenesis. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e690.
16. Pleimes M, Hartschuh W, Kutzner H, et al. Malignant syphilis with ocular involvement and organism-depleted lesions. Clin Infect Dis 2009;48:83–5.
17. Centers for Disease Control and Prevention. STD Surveillance case definitions. <http://www.cdc.gov/std/stats/CaseDefinitions-2014.pdf>.
18. Rosahn PD. Studies in syphilis. Yale J Biol Med 1943;15:587–602.
19. Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. Sex Transm Infect 2004;80:411–4.
20. Grange PA, Gressier L, Dion PL, et al. Evaluation of a PCR test for detection of Treponema pallidum in swabs and blood. J Clin Microbiol 2012;50:546–52.
21. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, et al. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect 2013;89:251–6.

KÜSIMUSED ENESEKONTROLLIKS

1. Millised tunnused on iseloomulikud klassikalisele süüfilistilisele esmashaavandile?
  - a. Umar kuju, pehme konsistents, valulik, pinnal mädane eritis
  - b. Umar või ovaalne kuju, puhas põhi, tihke konsistents, valutu
  - c. Ebakorrapärane kuju, rulluvad servad, tihke konsistents, valulik
2. Millise testi valite süüfilise esmaseks skriininguks Eestis?
  - a. FTA-ABS
  - b. RPR
  - c. EIA
3. Millise testiga võib üle kinnitada esmase testi positiivse tulemuse?
  - a. TPHA
  - b. Immunoblotanalüüs
  - c. RPR
4. Millise testi alusel hinnatakse süüfilise aktiivsust ja ravi efektiivsust?
  - a. Treponemaalne test
  - b. Mittetreponemaalne test
5. Kas HIV-positiivse haige ravi erineb HIV-negatiivse haige ravist?
  - a. Jah
  - b. Ei
6. Kas ravi tuleb korrata, kui treponemaalne test jääb ravi järel positiivseks?
  - a. Ei
  - b. Jah
7. Milline treponemaalse testi tiitri muutus on ravi kordamise aluseks?
  - a. Tiitri kahekordne tõus
  - b. Tiiter jääb madalas väärtuses positiivseks
  - c. Tiitri neljakordne tõus

Enesekontrolli küsimuste vastused:

1. b; 2. c; 3. a, b; 4. b; 5. b; 6. a; 7. c

22. Peng RR, Wang AL, Li J, Tucker JD, Yin YP, Chen XS. Molecular typing of Treponema pallidum: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2011;5:e1273.
23. Müller H, Eisendle K, Bräuninger W, et al. Comparative analysis of immuno-histochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of Treponema pallidum in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. Br J Dermatol 2011;165:50–60.
24. Ballard R, Hook III EW. Syphilis. In: Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO). 2013.
25. Seña AC, White B, Sparling PF. Novel Treponema pallidum serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. Clin Infect Dis 2010;51:700–8.
26. Park IU, Chow JM, Bolan G, et al. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. J Infect Dis 2011;204:297–304.
27. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. JEADV 2014;28:1581–93.
28. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995;8:1–21.
29. Geusau A, Kittler H, Hein U, et al. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300 000 sera. Int J STD AIDS 2005;16:722–6.
30. Dabis R, Radcliffe K. What is the role of a full physical examination in the management of asymptomatic patients with late syphilis? Int J STD AIDS 2012;23:901–2.
31. Kamb ML, Newman LM, Riley PL, et al. A road map for the global elimination of congenital syphilis. Obstet Gynecol Int 2010; doi: 10.1155/2010/312798. Epub 2010 Jul 14.
32. Aronson IK, Soltani K. The enigma of the pathogenesis of the Jarisch-Herxheimer reaction. Br J Vener Dis 1976;52:313–5.
33. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter. Clin Infect Dis 2004;38:1001–6.