



# Diagnosticiranje kongenitalnega sifilisa pri novorojenčku: pregled literature in prikaz primera

Diagnosis of congenital syphilis in the newborn: a literature review and a case report

Hana Bešič,<sup>1</sup> Štefan Grosek,<sup>2</sup> Saša Simčič,<sup>3</sup> Liza Lea Lah<sup>4</sup>

## Izvleček

Sifilis je kronična sistemska okužba, ki jo povzroča spiroheta *T. pallidum*. Metoda izbire za postavitve diagnoze so serološki testi, in sicer testi za treponemska in testi za netreponemska protitelesa. Nezdravljena okužba v času nosečnosti lahko povzroči bolezen tudi pri otroku z možnimi dolgotrajnimi posledicami zanj. V Sloveniji je presejalno testiranje nosečnic na sifilis ob prvem pregledu v nosečnosti obvezno. S pravočasno postavitvijo diagnoze in z zdravljenjem nosečnice lahko v veliki večini primerov preprečimo prenos okužbe na plod. Diagnozo kongenitalni sifilis postavimo s primerjavo seroloških preiskav pri materi in otroku. Zdravljenje je odvisno od tveganja za prisotnost kongenitalnega sifilisa pri otroku. Predstavljamo klinični primer obravnave nosečnice s pozitivnim presejalnim testom v nosečnosti ter obravnavo novorojenčka s sumom na kongenitalni sifilis.

## Abstract

Syphilis is a chronic systemic infection caused by a spirochaete *T. pallidum*. The diagnostic method of choice is serological tests: treponemal-specific tests and nontreponemal tests. Untreated syphilis infection in pregnant women can also be transmitted to the foetus, which can cause possible long-term consequences. In Slovenia, screening for syphilis infection in pregnant women is mandatory at the first prenatal visit. Timely diagnosis and treatment during pregnancy may prevent the majority of transmissions of the infection to the foetus. The diagnosis of congenital syphilis is made by comparing serological tests in mother and child. Management of the newborn depends on the risk of having congenital syphilis. We present a clinical case of treating a pregnant woman with a positive pregnancy screening test and a newborn with suspected congenital syphilis.

<sup>1</sup> Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup> Laboratorij za humoralno imunologijo, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

<sup>4</sup> Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Hana Bešič, e: [hanci.besic@gmail.com](mailto:hanci.besic@gmail.com)

**Ključne besede:** nosečnost; *Treponema pallidum*; serološko testiranje; izid zdravljenja; prirojena okužba

**Key words:** pregnancy; *Treponema pallidum*; maternal serum screening tests; treatment outcome; congenital infection

**Prispelo / Received:** 19. 9. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 28. 4. 2022

**Citirajte kot/Cite as:** Bešič H, Grosek Š, Simčič S, Lah LL. Diagnosticiranje kongenitalnega sifilisa pri novorojenčku: pregled literature in prikaz primera. Zdrav Vestn. 2022;91(9–10):412–9. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3306>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

## 1 Uvod

### 1.1 Sifilis, nosečnost in kongenitalni sifilis

Sifilis je sistemska kronična bolezen, ki jo povzroča okužba s spiroheto *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. Prenaša se horizontalno, večinoma s tveganimi spolnimi stiki, možen pa je tudi vertikalni prenos okužbe preko placente z nosečnice z aktivnim sifilisom na plod (1).

Glede na trajanje bolezni se deli bolezen na zgodnji in pozni sifilis. Zgodnji sifilis vključuje primarni, sekundarni in zgodnji latentni sifilis. Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) opredeljuje zgodnji sifilis kot sifilis, pridobljen manj kot leto dni pred obravnavo. Pozni sifilis vključuje pozni latentni in terciarni sifilis (2).

Kongenitalni sifilis je bolezen, ki jo je plod pridobil v nosečnosti. V nosečnosti je možen prenos sifilisa na plod v kateri koli fazi materine bolezni. Verjetnost prenosa okužbe na plod pri nezdravljeni materi v fazi primarnega oz. sekundarnega sifilisa je 60–90 %, v fazi zgodnjega latentnega sifilisa do 40 % in v fazi poznega latentnega sifilisa <10 % (3). Do večine prenosov okužbe na plod pride pozno v nosečnosti (večinoma po 28. tednu). Uspešno zdravljenje nosečnice s penicilinom pred tem obdobjem običajno učinkovito prepreči kongenitalni sifilis (2,3).

Klinična slika kongenitalnega sifilisa je raznolika in se kaže ali kot asimptomatska okužba (pri 2 tretjih okuženih novorojenčkov), kot zastoj rasti ploda, nedonošenost, večorganska odpoved ali smrt ploda v najtežjih primerih. V primeru, ko novorojenček ne kaže nobenih kliničnih znakov in simptomov kongenitalnega sifilisa takoj ob rojstvu, se lahko klinična slika pokaže v prvih tednih, mesecih ali letih življenja. Kongenitalni sifilis delimo na zgodnjega (pojav simptomov manj kot 2 leti po rojstvu) in poznega (2 leti po rojstvu in kasneje) (3,4).

Kongenitalni sifilis je globalno, predvsem v državah v razvoju, še vedno pogost vzrok plodove in zgodnje neonatalne smrtnosti. Od leta 2000 dalje, po predhodnem upadu števila okužb, tudi v državah Evropske unije in ZDA opažajo porast incidence sifilisa, vključno s porastom sifilisa v nosečnosti in pojavom višjega števila primerov kongenitalnega sifilisa (5,6).

V Sloveniji pri nosečnicah izvajamo z zakonom določeno preventivno odkrivanje okužbe s sifilisom ob prvem pregledu v nosečnosti (7). Po zabeleženih

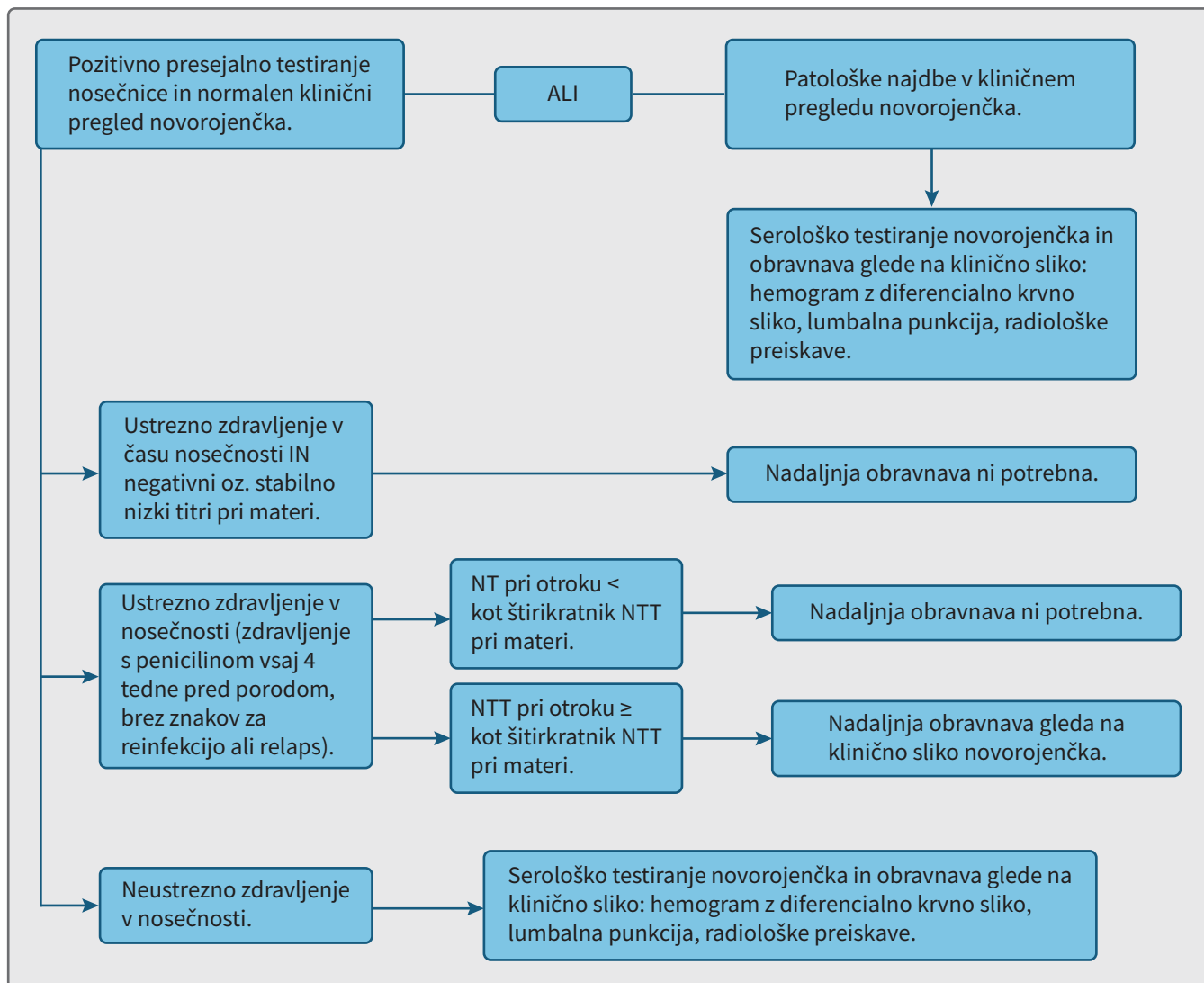
podatkih NIJZ se je zadnji otrok s potrjenim kongenitalnim sifilisom v Sloveniji rodil leta 1986, v zadnjih 3 letih pa so na NIJZ zabeležili 8 otrok, ki so jih obravnavali ob sumu na kongenitalni sifilis (8).

### 1.2 Diagnosticiranje

Sifilis laboratorijsko dokazujemo z neposrednimi metodami, kot so mikroskopija s temnim poljem, imunohistokemijsko barvanje tkivnih vzorcev, fiksiranih v formalinu, s poliklonskimi protitelesi proti *T. pallidum* in z molekularnimi metodami. Slednje temeljijo na pomnoževanju specifičnih nukleotidnih zaporedij treponemske DNK z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) v izcedkih iz primarnih in sekundarnih sprememb v tkivih ali telesnih tekočinah. V prispevku se bomo osredinili na serološke metode dokazovanja okužbe s *T. pallidum*, ki omogočajo verjetno diagnozo sifilisa (2,9). Na [Sliki 1](#) je predstavljen algoritem obravnave suma na kongenitalni sifilis pri novorojenčku (2).

#### 1.2.1 Serološki testi

Z netreponemskimi testi (NTT), kot sta test VDRL (*angl.* Venereal Disease Research Laboratory) ali test RPR (*angl.* Rapid Plasma Reagin), dokazujemo bolnikova heterofilna protitelesa IgG in IgM proti kompleksnim antigenom, ki so sestavljeni iz kardiolipina, lecitina in holesterola. Do serokonverzije NTT pride 10–15 dni po nastanku čankarja (okoli 6 tednov po okužbi). Titri NTT so povezani z aktivnostjo bolezni in uspešnostjo zdravljenja. V primeru zdravljenja bolnika z zgodnjim sifilisom naj bi se titer NTT v 6–12 mesecih zmanjšal za 4-krat (za 2 titra). S tem se zdravljenje smatra kot uspešno. Pri bolnikih z višjimi vrednostmi začetnih titrov je zmanjševanje vrednosti titrov počasnejše. Pogosto (vendar ne vedno) v primeru uspešnega zdravljenja zgodnjega sifilisa protitelesa izginejo iz krvnega obtoka. Pri poznem (latentnem) sifilisu je serološki odziv NTT pogosto odsoten, zato v primeru vztrajajočih pozitivnih NTT v nizkem titru nadaljnje sledenje ni potrebno. V primeru nezdravljene okužbe titer NTT doseže vrh med prvim in drugim letom po okužbi. Titer ostane pozitiven tudi v poznem obdobju sifilisa, saj je pri terciarnem sifilisu spontana seroreverzija izjemna redkost (9–11).



**Slika 1:** Algoritem obravnave suma na kongenitalni sifilis pri novorojenčku. Povzeto po Kwak J et al. (12).  
 Legenda: NTT – netreponemski testi; TT – treponemski testi.

S treponemskimi testi (TT), kot so test TPHA (*angl. T. pallidum* Haemagglutination test), test TPPA (*angl. T. pallidum* Passive Particle Agglutination test), test FTA-Abs (*angl. Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test*), test EIA (*angl. Treponemal Enzyme Immunoassay*), test CIA (*angl. Chemiluminescence Immunoassay*) ali test LIA (*angl. Line Immuno Assay*, IgG immunoblot test), določamo bolnikova IgG in/ali IgM protitelesa proti treponemskim nativnim ali rekombinantnim antigenom. Običajno so TT pozitivni že po prvem do drugem tednu od pojava kliničnih znakov okužbe, testi, s katerimi določamo treponemska protitelesa IgM, pa že po treh tednih od okužbe. Titer TT je z izjemo kongenitalnega sifilisa nediyagnostičen in naj se ne bi uporabljal za oceno aktivnosti bolezni in za spremljanje zdravljenja. Večina bolnikov ima protitelesa

doživljenjsko, ne glede na to, ali je bila bolezen zdravljena ali ne (2,9,12).

### 1.2.2 Presejalno testiranje

Osebe s sumom za sifilis presejamo s TT (t. i. reverzni algoritem) ali NTT (t. i. tradicionalni algoritem) ali kombinacijo obeh. V večini dobro opremljenih evropskih laboratorijev se za presejanje asimptomnih skupin, kot so krvodajalci, uporablja avtomatiziran TT, ki pokaže bolnike tako s prej zdravljenim kot tudi bolnike z nezdravljenim sifilisom. Presejanje s TT je v primerjavi s presejanjem z NTT bolj občutljivo za odkrivanje zelo zgodnjega sifilisa. Tradicionalno presejanje z NTT pa odkrije osebe samo z aktivnim sifilisom. Kombinacija TT in NTT je primerna za presejanje oseb z zelo zgodnjo

**Tabela 1:** Ameriške smernice za zdravljenje novorojenčkov s sumom na kongenitalni sifilis. Povzeto po Kwak J et al. (12).

Kriteriji za obravnavo	Priporočen režim zdravljenja
Otrok z dokazanim ali zelo verjetnim kongenitalnim sifilisom vključno z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• značilnimi kliničnimi, laboratorijskimi ali radiografskimi znaki,</li> <li>• vsaj 4-krat večjim titrom NTT kot ga ima mati,</li> <li>• dokaz <i>T. pallidum</i> z mikroskopiranjem.</li> </ul>	kristalni penicilin G IV: 10 dni, procain penicilin G IM: 10 dni.
Otroci z normalnim kliničnim pregledom in manj kot 4-krat večjim titrom NTT, kot ga ima mati v primeru neprimerne zdravljenja matere.	kristalni penicilin G IV: 10 dni, procain penicilin G IM: 10 dni, benzatilpenicilin G IM: en odmerek.
Otroci z normalnim kliničnim pregledom in manj kot 4-krat večjim titrom NTT, kot ga ima mati, v primeru primerne zdravljenja matere.	benzatinpenicilin G IM: en odmerek.
Otroci z normalnim kliničnim pregledom in manj kot 4-krat večjim titrom NTT, kot ga ima mati, v primeru primerne zdravljenja matere in seronegativnega stanja pri materi ob porodu.	zdravljenje ni potrebno.

Legenda: NTT – netreponemski testi; TT – treponemski testi.

boleznijo, npr. bolnikov z nedavnimi sifilitičnimi razjedami ali primeri kontaktov z osebami s sifilisom, ker je v nekaterih primerih NTT reaktiven pred TT. Pozitiven presejalni TT potrjujemo z NTT in obratno, pozitivni NTT potrjujemo s TT (2).

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani se za preseganje bolnikov s sumom na sifilis v krvi hkrati izvajata testa TPPA in RPR ali avtomatizirani TT CIA (9).

### 1.2.3 Zdravljenje v nosečnosti

Glede na evropske smernice je zdravljenje prve izbire za zgodnji sifilis (trajanje bolezni manj kot 1 leto) v nosečnosti 1 odmerek benzatilpenicilina G v odmerku 2,4 milijona IE intramuskularno. Zdravljenje poznega latentnega sifilisa (trajanje bolezni več kot 1 leto oziroma neznano trajanje od okužbe) je enako kot v splošni populaciji: 3 odmerki benzatilpenicilina G v odmerku 2,4 milijona IE v mišico v presledku po 1 teden. V primeru alergije na penicilin je potrebna desenzibilizacija (2).

Zdravljenje v nosečnosti ni uspešno v primeru zdravljenja z nepenicilinskim antibiotikom, če je bila nosečnica zdravljena manj kot 4 tedne pred porodom, v primeru neustreznega odziva na zdravljenje ( $\leq$  4-krat upad titra NTT) ali dokaza ponovne okužbe oziroma relapsa okužbe ( $\geq$  4-krat porast titra NTT) ter v primeru, če zdravljenje ni dokumentirano (2,12).

### 1.2.4 Kongenitalni sifilis

#### Potrjena kongenitalna okužba

Prirojeni sifilis potrdimo z identifikacijo *T. pallidum*

s prej navedenimi neposrednimi metodami dokazovanja iz posteljice ali obdukcijskega materiala, eksudata iz sumljivih sprememb ali telesnih tekočin (npr. izcedka iz nosu) (2,12).

#### Verjetna kongenitalna okužba

Diagnozo verjetne kongenitalne okužbe postavimo s pomočjo seroloških testov. Novorojenček ima verjetno kongenitalni sifilis v primeru pozitivnega TT ob rojstvu v kombinaciji z enim ali več od naslednjih meril:

- značilna klinična slika kongenitalnega sifilisa (vztrajajoči rinitis, osteitis, periostitis, osteohondritis, ascites, kožne in sluznične spremembe, hepatitis, hepatosplenomegalija, glomerulonefritis, hemolitična anemija);
- radiološke nepravilnosti dolgih kosti, značilne za kongenitalni sifilis;
- pozitivni NTT v cerebrospinalni tekočini;
- vsaj 4-krat večji titer TT v krvi, kot ga ima mati ob porodu;
- vsaj 4-krat večji titer NTT v krvi, kot ga ima mati ob porodu;
- vsaj 4-kratni porast titra NTT v 3 mesecih po rojstvu;
- dokaz protiteles IgM proti *T. pallidum* pri otroku;
- novodkrita okužba pri materi, ki ni bila ustrezno zdravljena (2).

Diagnostični algoritem za obravnavo suma na kongenitalni sifilis iz ameriških smernic je povzet v dodatku (12).

Glede na evropske smernice iz leta 2020 je zdravljenje prve izbire pri novorojenčku intravensko zdravljenje z benzilpenicilinom v odmerku 150.000 IE/kg dnevno, razdeljeno na 4 odmerke v trajanju 10–14 dni. V primeru

**Tabela 2:** Prikaz vrednosti seroloških testov za sifilis pri materi in otroku.

Datum	Časovni potek	Oseba	RPR (aglutinacija)	TPPA (aglutinacija)	Sifilis IgM EIA	Sifilis LIA IgG Imunoblot	Sifilis CIA
27. 8. 2020	Presejanje	Mati	Reaktiven (1:2)	Pozitiven (1:640)	Negativen	Pozitiven	Reaktiven
14. 10. 2020	Prvi pregled pri infektologu – uvedba zdravljenja	Mati	Nereaktiven	Pozitiven (1:640)	/	/	/
28. 10. 2020	Kontrolni pregled	Mati	Nereaktiven	Pozitiven (1:1280)	/	/	/
31. 1. 2021	Rojstvo dečka	Mati	/	/	/	/	/
		Deček	Nereaktiven	Pozitiven (1:1280)	Negativen	Pozitiven	/
4. 2. 2021	Ponovni odvzem 3 dni po rojstvu	Mati	Nereaktiven	Pozitiven (1:1280)	/	/	/
		Deček	Nereaktiven	Pozitiven (1:1280)	/	/	/
24. 3. 2021	Kontrola	Mati	Reaktiven (1:2)	Pozitiven (1:1280)	Negativen	/	/
		Deček	Nereaktiven	Pozitiven (1:320)	Negativen	Pozitiven	/

Legenda: RPR – *angl.* Rapid Plasma Reagin; TPPA – *angl.* T. pallidum Passive Particle Agglutination test.

izključene okužbe osrednjega živčevja je možno tudi zdravljenje z enim odmerkom benzilpenicilina v mišico v višini 50.000 IE/kg oziroma s prokainpenicilinom v mišico v višini 50.000 IE/kg dnevno v trajanju 10–14 dni (v primeru slabše dostopnosti benzilpenicilina) (2). Najnovejše ameriške smernice iz leta 2015, v katerih sta način in trajanje zdravljenja priporočena glede na verjetnost kongenitalne okužbe, so predstavljene v **Tabeli 1** (12).

## 2 Predstavitev primera

Predstavljamo klinični primer 33-letne nosečnice. V septembru 2020 je imela ob rutinskem presejalnem testiranju v nosečnosti pozitivna testa za netreponemska in treponemska protitelesa (RPR 1:2, TPPA 1:640). To je bila njena četrta nosečnost, v preteklosti pa je rodila 2 zdrava otroka in imela 1 spontani splav s prvim partnerjem. V predhodni nosečnosti pred 9 leti je bilo presejalno testiranje za sifilis negativno. Sedaj je zanosila z novim, drugim partnerjem. Težav, značilnih za sifilis anamnestično, ni imela. V času nosečnosti je bila po njenih besedah zdrava, brez posebne terapije. Sifilis pri

nosečnici smo opredelili kot latentni sifilis neznanega trajanja.

Obravnavo na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani je pričela oktobra 2020, ko je bila noseča 4 mesece. Prejela je 3 odmerke depo penicilina (penicilin G 2,4 milijone IE i.m.). Opravljeno je bilo tudi testiranje na druge spolno prenosljive okužbe: laboratorijsko so bile potrjene okužbe z *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* in *Mycoplasma hominis*, izključene pa okužbe s HIV, HBV, HCV, *Chlamydia trachomatis* in *Neisseria gonorrhoeae*. Na predvideno kontrolo ob koncu nosečnosti se ni vrnila.

Januarja 2021 je rodila zdravega blago nedonošenega dečka, gestacijska starost 36 tednov, PT 3450g (50–90p), PD 52 cm (90–95p), ocene po Apgarjevi 8/9. Ob kliničnem pregledu ni bilo najti odstopov od normalnega stanja. Prav tako ni imel znakov za kongenitalni sifilis. Hemogram in diferencialna krvna slika sta bila v mejah normale. Zaradi zlatenice je 20 ur potreboval fototerapijo.

Ob rojstvu je bila odvzeta kri za serologijo na sifilis iz popkovne žile (ni bilo zabeleženo, ali iz arterije ali iz vene), prisotna so bila protitelesa TPPA v titru 1:1280.



Vzorec materine krvi ob porodu ni bil odvzet. Postavljena je bila diagnoza možni kongenitalni sifilis. Po posvetu s pediatrično infektologinjo je deček prejel 1 odmerek penicilina G v mišico. Predvideno je bilo spremljanje otroka in seroloških testov v infektološki ambulanti do negativiziranja protiteles. Izvidi seroloških preiskav matere in otroka so glede na časovni potek predstavljeni v Tabeli 2.

## 3 Razprava

### 3.1 Postavitev diagnoze pri nosečnici

Presejanje nosečnic na okužbo s *T. pallidum* s TT je v Sloveniji del prvega pregleda v nosečnosti (7). V našem primeru je imela gospa ob presejalnem testiranju pozitiven TT CIA, ki smo ga potrdili z reaktivnim NTT (RPR, titer 1:2) in pozitivnima TT TPPA (titer 1:640) in LIA IgG. Ob naslednjih kontrolah je vrednost titra RPR izmenično nihala med nizko pozitivnim titrom 1:2 in nereaktivnim testom RPR, kar je bila posledica majhne koncentracije netreponemskih protiteles.

Serološki vzorec s pozitivnim TT in negativnim NTT se lahko pojavi pri bolnikih z zelo zgodnjim sifilisom, pri bolnikih z zdravljenim zgodnjim sifilisom in zelo redko v primeru poznega terciarnega sifilisa v primeru spontane seroreverzije (9,11). Kombinacijo negativnega NTT v povezavi s pozitivnim TT vidimo tudi v primeru slučajnega zdravljenja sifilisa ob antibiotični terapiji kakšne druge okužbe (2). Gospa je imela zelo verjetno pozni latentni sifilis nepoznanega trajanja, kar tudi lahko vodi do mejno pozitivnega NTT.

Okužbi s HIV in toksoplazmozo, ki lahko povzročata lažno pozitivne vrednosti testa TPPA, sta bili med obravnavo nosečnice pri infektologu izključeni. Lažno pozitivni rezultati TT se pojavljajo tudi pri avtoimunih boleznih, predvsem pri revmatoidnem artritisu, tudi že pred pojavom kliničnih znakov bolezni. V luči tega bi bilo smiselno tudi spremljanje v revmatološki ambulanti (13).

V literaturi lahko najdemo veliko primerov otrok s kongenitalnim sifilisom, ki so se rodili materam z lažno negativnimi rezultati presejanja v nosečnosti z NTT. To je posledica prozonskega učinka, ki se pojavlja v fazi primarnega in sekundarnega sifilisa in nastane zaradi presežka protiteles. V našem primeru smo učinek prozone izključili (14).

Pri vseh nosečnicah s potrjenim sifilisom je potrebno opraviti testiranje tudi za ostale spolno prenosljive bolezni (6,12). V našem primeru se je izkazalo, da je imela mati skupaj s sifilisom potrjeno tudi okužbo

z *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* ter *Mycoplasma hominis*, izključene pa so bile pa okužbe s HIV, *Chlamydia trachomatis* in *Neisseria gonorrhoeae*.

### 3.2 Zdravljenje in učinkovitost zdravljenja matere

Zdravilo izbire za vse stopnje sifilisa je penicilin G. Trajanje in način dajanja se razlikuje glede na klinično sliko in fazo bolezni (2,12).

Približno tretjina žensk s sifilisom se simptomov in znakov bolezni ne zaveda. Razjede se pogosto pojavijo v nožnici ali materničnem vratu, zato se tako lahko popolnoma spregledajo (3). Tudi v našem primeru je nosečnica zaničala kakršne koli simptome ali znake bolezni, zato glede na anamnezo ne moremo natančno določiti faze bolezni. Vemo pa, da so bili ob prejšnji nosečnosti pred 9 leti presejalni testi negativni, tako da je do okužbe zanesljivo prišlo v vmesnem obdobju. Bolezen smo opredelili kot pozni latentni sifilis nepoznanega trajanja. Temu primerno je bila glede na smernice zdravljena s tremi odmerki depo penicilina G v mišico (2).

Nosečnico, ki je serološko pozitivna, imamo za potencialno kužno, če iz medicinske dokumentacije ni jasno razvidno, da je bila pravilno in uspešno zdravljena. Uspešno zdravljenje ima za posledico ustrezno zmanjšanje titra serumskih protiteles NTT (za 4-krat). Zdravljenje nosečnice se ocenjuje za neuspešno v primeru zdravljenja z nepenicilinskim antibiotikom, zdravljenja  $\leq 4$  tedne pred porodom, neustreznega padca titra protiteles ( $\leq 4$ -krat padec), z dokazom ponovne okužbe oziroma relapsom pri materi ( $\geq 4$ -krat porast titrov) (2,12).

V našem primeru je bila nosečnica zdravljena 3 mesece pred porodom s penicilinom G, kar je glede na smernice ustrezno. Ob postavitvi diagnoze je bil prisoten nizek titer RPR (1:2), zato ni bilo možno spremljati padca titra za 4-krat in tudi ne oceniti učinkovitosti zdravljenja.

S treponemskimi testi ne moremo spremljati aktivnosti bolezni in učinkovitosti zdravljenja, prav tako pa ne moremo razlikovati med aktivno okužbo in boleznijo v preteklosti (15). Sklepamo lahko, da bodo titri TT v našem primeru ostali nespremenjeni kljub zdravljenju, nihanja v vrednosti titrov pa so rezultat napake metode.

### 3.3 Obravnava novorojenčka

Diagnosticiranje kongenitalnega sifilisa je kompleksno. Za ustrezno prepoznavo bolezni je potrebno najprej postaviti zanesljivo diagnozo sifilisa pri materi, preveriti pravilnost in uspešnost zdravljenja matere,

opraviti klinični, laboratorijski in po potrebi tudi radiološki pregled pri novorojenčku, pa tudi primerjati rezultate seroloških preiskav pri materi in otroku. Prenos materinih treponemskih in netreponemskih protiteles preko posteljice je lahko diagnostično pomemben, ni pa edino merilo za dokaz znotrajmaternične okužbe. Za dokaz okužbe pri novorojenčku odvzem krvi iz popkovnice zaradi možnosti lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov ni primeren (2,16).

O verjetnem kongenitalnem sifilisu govorimo pri mrtvorojenem otroku s pozitivnim TT. Verjetni kongenitalni sifilis ima tudi novorojenček s pozitivnim TT ob rojstvu in kliničnimi, laboratorijskimi in/ali radiološkimi dokazi sifilisa. Otrok s pozitivnim TT ob rojstvu in/ali istočasno s pozitivnim NTT v likvorju in/ali z vsaj 4-krat večjim titrom TT v krvi in/ali vsaj 4-krat večjim titrom NTT, kot ju ima mati ob porodu, ima verjetno sifilis. Otrok matere, ki pred ali med nosečnostjo ni bila ustrezno zdravljena zaradi sifilisa, ima prav tako verjetno kongenitalni sifilis. Kongenitalni sifilis je verjeten tudi v primeru, če ima otrok v 3 mesecih po rojstvu 4-kratni ali celo večkratni porast titra NTT. Diagnostično pomembno je dokazovanje otrokovih treponemskih protiteles IgM, ki ne prehajajo posteljice, kljub temu, da jih ne moremo določiti v vseh primerih kongenitalnega sifilisa. Prav tako je kongenitalni sifilis zelo verjeten, če ima otrok po enem letu in več pozitiven TT (ob izključeni spolni zlorabi) (2,12,16).

Kongenitalni sifilis dokončno potrdimo s PCR v vzorcih placente, tkivnih vzorcih po obdukciji, v brisih sumljivih razjed ali v telesnih tekočinah (npr. v brisu buloznega izpuščaja ali v nosnem izcedku) (2,12).

Kongenitalni sifilis lahko izključimo v primeru normalnega kliničnega statusa novorojenčka, učinkovitega in pravočasnega zdravljenja pri materi ter  $\geq 4$ -krat nižjih titrih NTT pri otroku glede na materine titre. V našem primeru zaradi že izhodiščno nizkih vrednosti titrov RPR pri materi ni bilo možno opredeliti niti učinkovitosti zdravljenja niti prenosa okužbe na plod. Postavili smo diagnozo verjetnega kongenitalnega sifilisa, deček pa je prejel ustrezno zdravljenje (2,12).

Serološki testi so pri otroku, ki je bil okužen v pozni nosečnosti, lahko negativni in jih je treba ponoviti. To se zgodi v primeru, ko je bila nosečnica zdravljena šele v zadnjem trimesečju nosečnosti, ker se pri otroku še vedno lahko razvije sifilis (16).

Pozitivna protitelesa TPPA ter IgG LIA pri dečku v

našem primeru lahko razložimo s prenosom IgG protiteles preko posteljice in sama po sebi ne pomenijo okužbe ploda. Z negativnim EIA (IgM) rezultatom kongenitalnega sifilisa ne moremo zanesljivo izključiti, saj je test nizko občutljiv (10,17).

Treponemski testi niso uporabni za oceno učinkovitosti zdravljenja pri otroku, saj lahko ostanejo pozitivni kljub zdravljenju. V primeru, da je šlo le za pasivno prenešana materina treponemska IgG, lahko pričakujemo postopen padec titrov do popolne seroreverzije v starosti okoli 15 mesecev (2,3,12).

Predvideno je sledenje dečka v infektološki ambulanti. Glede na smernice je pri otrocih s pozitivnimi serološkimi testi ob rojstvu, rojenih ob porodu seroreaktivnim materam, potrebno spremljanje vsake 3 mesece do popolne seroreverzije oziroma padca titrov NTT za  $\geq 4$ -krat. Pričakuje se padec titra NTT pri starosti 3 mesecev in popolna seroreverzija do starosti 6 mesecev, ko naj bi iz krvnega obtoka otroka izginila pasivno prenešana materina protitelesa. Ob vsakem testiranju je potrebno uporabiti iste laboratorijske metode (2,12). Zaradi že ob rojstvu nizkih NTT v našem primeru učinkovitosti terapije na ta način ne moremo spremljati. Lahko le sklepamo, da je bilo zdravljenje učinkovito v primeru, da se ne bo razvila klinična slika kongenitalnega sifilisa.

## 4 Zaključek

Kongenitalni sifilis je v zahodnem svetu danes zelo redek, vendar se spet pojavlja pogosteje. Do prenosa preko posteljice pride zlasti v tretjem trimesečju in je povezan z visoko stopnjo neugodnih izidov. Tveganje za kongenitalni sifilis je možno zmanjšati z zgodnjo postavitvijo diagnoze (npr. s presejalnim testom v nosečnosti) in zgodnjim zdravljenjem nosečnice. V primeru potrjene okužbe pri materi je potrebna skrbna obravnava otroka takoj po rojstvu in spremljanje kliničnega stanja in laboratorijskih preiskav (s poudarkom na seroloških testih), dokler ni možno zanesljivo izključiti kongenitalne okužbe.

### Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

### Soglasje bolnice za objavo

Bolnica se strinja z objavo članka, ki opisuje njen primer.

## Literatura

1. Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: a review of the current evidence. *Sex Health*. 2015;12(2):103-9. DOI: [10.1071/SH14174](https://doi.org/10.1071/SH14174) PMID: 25702043
2. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):574-88. DOI: [10.1111/jdv.16946](https://doi.org/10.1111/jdv.16946) PMID: 33094521
3. Braccio S, Sharland M, Ladhani SN. Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(3):268-74. DOI: [10.1097/QCO.0000000000000270](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000270) PMID: 27078816
4. Fifer H, Hughes G, Ladhani S. Shining the light on congenital syphilis: from TORCH to SCORTCH. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;2106(10):937-8. DOI: [10.1136/archdischild-2019-318503](https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318503) PMID: 33177053
5. Spiteri G, Unemo M, Mårdh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e143. DOI: [10.1017/S0950268819000281](https://doi.org/10.1017/S0950268819000281) PMID: 30869043
6. World Health Organization. Progress report of the implementation of the global strategy for prevention and control of sexually transmitted infections: 2006-2015. Geneva: WHO; 2015.
7. Republika Slovenija. Ministrstvo za zdravje Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenegavarstva na primarni ravni, stran 3122. *Uradni list RS*. 2002(33):3122,9.
8. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji: letno poročilo 2018. Ljubljana: NIJZ; 2020 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrletna-porocila>.
9. Potočnik M, Simčič S. Sifilis – pregled diagnostike. *Med Razgl*. 2014;53:159-67.
10. Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R, eds. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiencyvirus. Geneva: World Health Organization; 2013.
11. Lin LR, Zhu XZ, Liu D, Liu LL, Tong ML, Yang TC. Are nontreponemal tests suitable for monitoring syphilis treatment efficacy? Evidence from rabbit infection models. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):240-6. DOI: [10.1016/j.cmi.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.004) PMID: 31212076
12. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann*. 2015;44(5):e108-14. DOI: [10.3928/00904481-20150512-10](https://doi.org/10.3928/00904481-20150512-10) PMID: 25996197
13. Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS*. 1995;6(4):241-8. DOI: [10.1177/095646249500600404](https://doi.org/10.1177/095646249500600404) PMID: 7548285
14. Levine Z, Sherer DM, Jacobs A, Rotenberg O. Nonimmune hydrops fetalis due to congenital syphilis associated with negative intrapartummaternal serology screening. *Am J Perinatol*. 1998;15(4):233-6. DOI: [10.1055/s-2007-993933](https://doi.org/10.1055/s-2007-993933) PMID: 9565220
15. Luo Y, Xie Y, Xiao Y. Laboratory diagnostic tools for syphilis: current status and future prospects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:574806. DOI: [10.3389/fcimb.2020.574806](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.574806) PMID: 33628742
16. Kotnik V, Pirš B, Potočnik M. Sifilis pri novorojenčku. *Med Razgl*. 2006;45:91-5.
17. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ*. 2004;82(6):439-46. PMID: 15356937