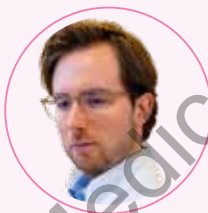


Kiła w okresie ciąży – rozważania diagnostyczno-terapeutyczne

- Postępowanie z ciężarną z kiłą nabytą w świetle wytycznych polskich, europejskich oraz amerykańskich towarzystw naukowych
- Przegląd badań serologicznych stosowanych w diagnostyce kiły
- Penicylina standardem leczenia kiły – schemat podania, dawkowanie



lek. Dominik Mikiel



lek. Joanna Kapoła-Czyż



lek. Hana Köhncke



dr n. med. Anna Neneman

Oddział Chorób Skóry, Szpital Wojewódzki w Poznaniu

kontakt@medical-tribune.pl

PRZYPADEK KLINICZNY

Kiła należy do przewlekłych, zakaźnych chorób ogólnoustrojowych o zróżnicowanym obrazie klinicznym, uzależnionym od fazy zakażenia i stanu immunologicznego pacjenta. Czynnikiem etiologicznym jest krętek błądy (*Treponema pallidum*). W ostatnich latach odnotowuje się znaczny wzrost liczby zachorowań na kiłę i – co zasługuje na szczególną uwagę – przypadków kiły wrodzonej. Problem ten dotyczy lekarzy wszystkich specjalności, ale

przede wszystkim ginekologów i położników, którzy są odpowiedzialni za zdrowie ciężarnej oraz jej dziecka.

Prezentujemy przypadek kobiety w ciąży z rozpoznaną kiłą nabytą oraz obowiązujące zalecenia co do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego na podstawie wytycznych polskich, europejskich oraz amerykańskich towarzystw naukowych.

Opis przypadku

Kobieta, lat 29, została skierowana do szpitala z powodu dodatnich wyników badań serologicznych w kierunku zakażenia krętkiem *T. pallidum*, z podejrzeniem kiły. W chwili przyjęcia była w 37 tygodniu ciąży o prawidłowym przebiegu, pozostawała pod opieką ginekologa. Nie stwierdzono zmian skórnych i śluzówkowych sugerujących wczesny etap zakażenia. W wywiadzie: pierwsza ciąża w 2012 roku zakończona o czasie porodem zdrowej córki, przesiewowe badanie w kierunku kiły – ujemne; druga ciąża w 2017 roku zakończona poronieniem w 12 tygodniu bez ustalonej przyczyny, brak badań serologicznych w kierunku kiły. Pacjentka podawała epizod samoustępującej wysypki na skórze tułowia (również u męża), która pojawiła się w ciągu roku przed przyjęciem do szpitala. Niestety ani kobieta, ani jej partner nie zgłosili się ze zmianami skórnymi do lekarza, więc nie można było uznać przebytej osutki za wysypkę w przebiegu kiły (w tym przypadku kiły drugiego okresu). Wywiad pacjentki w zakresie kontaktów seksualnych ograniczał się do stosunków małżeńskich, natomiast jej mąż podał ryzykowne kontakty w roku poprzedzającym hospitalizację kobiety. Przesiewowe badanie w kierunku kiły – mikroskopowy test kłaczkowania (VDRL – venereal disease research laboratory) – wykonano w 33/34 tygodniu ciąży. Dodatni wynik został potwierdzony testami weryfikującymi: testem immunofluorescencji krętków (FTA – fluorescent treponemal antibody), testem immunofluorescencji krętków w modyfikacji absorpcyjnej (FTA-ABS – fluorescent treponemal antibody-absorption test), testem hemaglutynacji (TPHA – *Treponema pallidum* hemagglutination assay). Wykonano badania serologiczne w kierunku zakażeń: wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV – hepatitis B virus), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV – hepatitis C virus), ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV – human immunodeficiency virus) – wyniki były ujemne. Na podstawie wywiadu i wyników badań serologicznych rozpoznano kiłę utajoną o nieznanym czasie trwania.

Zdecydowano o włączeniu leczenia zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) z 2018 roku. Podano 3 dawki penicyliny benzatynowej po 2,4 mln j. domięśniowo w odstępach tygodniowych, bez powikłań. U męża pacjentki wykonano badania diagnostyczne krwi, rozpoznano kiłę oraz rozpoczęto odpowiednią terapię. W 40 tygodniu ciąży kobieta została kolejny raz przyjęta do szpitala, tym razem z powodu rozpoczynającego się porodu. Siłami natury urodziła zdrowego syna, który dwukrotnie otrzymał 10 punktów w skali Apgar. W badaniu klinicznym noworodka nie stwierdzono istotnych odchyłań sugerujących kiłę wrodzoną, pobrano krew i płyn mózgowo-rdzeniowy do badań serologicznych. Uzyskano u niego dodatnie odczyny z krwi: RPR (rapid plasma reagin; szybki test reaginowy), FTA-ABS, TPHA oraz ujemne odczyny z płynu mózgowo-rdzeniowego, natomiast u matki – ujemny odczyn VDRL oraz dodatnie FTA-ABS i TPHA. Dziecko leczono penicyliną krystaliczną na oddziale neonatologicznym, w stanie dobrym zostało wypisane do domu z zaleceniem kontroli serologicznej za 3 miesiące.

Rekomendacje europejskie

Autorzy obowiązujących europejskich wytycznych opublikowanych w 2014 roku przez International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)¹ zalecają,

aby rutynowo badać w kierunku kiły wszystkie ciężarne. Odczyny serologiczne, służące do badań przesiewowych, pozwalają na prawdopodobne rozpoznanie tej choroby. Najczęściej w I trymestrze wykonuje się VDRL. Jest to odczyn niekrętkowy i pozytywizuje się około 6 tygodni po zakażeniu. Miano odczynu koreluje z aktywnością choroby i pozostaje dodatnie w niskim mianie również w późnym okresie kiły, przez co odczyn ten może być wykorzystywany do monitorowania skuteczności leczenia. Jeżeli przesiewowy wynik VDRL jest dodatni, konieczne należy oznaczyć jego miano oraz potwierdzić wyjściowy wynik, wykonując odczyn krętkowy (TPHA/TPPA [*Treponema pallidum* particle agglutination assay; modyfikowany odczyn biernej hemaglutynacji krętków]/FTA-ABS). Niezwłocznie trzeba także wdrożyć odpowiednie leczenie. Według zaleceń IUSTI kobiety w ciąży powinno się leczyć zgodnie z rozpoznanym okresem choroby: w przypadku kiły wczesnej (zakażenie trwające krócej niż rok) podaje się jednorazowo domięśniowo długo działającą penicylinę benzatynową G (BPG – benzathine penicillin G) w dawce 2,4 mln j., natomiast w kile późnej utajonej (zakażenie trwające ponad rok/ o nieznanym czasie trwania) stosuje się BPG domięśniowo w dawce 2,4 mln j. w 1, 8 i 15 dniu terapii. Alternatywnie jako leczenie II rzutu dopuszcza się penicylinę prokainową podawaną drogą domięśniową w dawce 0,6 mln j. przez 10-14 dni w przypadku zakażenia wczesnego oraz przez

17-21 dni w przypadku zakażenia późnego, a także o nieznanym czasie trwania. U kobiet z wywiadem alergii na penicylinę należy zastosować odczulanie, a następnie leczyć je zgodnie z wytycznymi. Autorzy rekomendacji IUSTI ponadto podzielają opinię części specjalistów sugerujących stosowanie w kile wcześniej 2 dawek BPG zamiast pojedynczej oraz celowość leczenia wszystkich noworodków urodzonych przez matki z dodatnimi odczynami serologicznymi w ciąży za pomocą BPG w jednorazowej dawce 50 000 j./kg m.c. podawanej domięśniowo.

Rekomendacje polskie

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG; obecna nazwa: Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników) z 2004 roku² u ciężarnych chorych na kiłę zaleca się jako terapię I wyboru dwukrotne podanie (w 1 i 8 dniu terapii) domięśniowo penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln j. lub leczenie przez 10-14 dni penicyliną prokainową w dawce 0,6 mln j./24 h podawaną domięśniowo. W przypadku uczulenia na penicylinę należy domięśniowo stosować azytromycynę 500 mg/24 h przez 10 dni lub ceftriakson 250-500 mg/24 h przez 10 dni. W rekomendacjach PTG z 2005 roku w zakresie opieki przedporodowej VDRL wskazano jako badanie obowiązkowe u kobiet w ciąży o prawidłowym przebiegu, wykonywane w trakcie pierwszej wizyty (do 10 tygodnia ciąży), oraz jako badanie zalecane w grupie ciężarnych ze zwiększonym populacyjnym lub indywidualnym ryzykiem zakażenia, wykonywane w 33-37 tygodniu ciąży.

W 2018 roku na łamach „Przeglądu Dermatologicznego” ukazały się aktualne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego³ dotyczące diagnostyki i leczenia kiły. Zwrócono w nich uwagę na potencjalne powikłanie terapii w II i III trymestrze ciąży w postaci reakcji Łukasiewicza-Herxheimera-Jarisha, która może doprowadzić do porodu przedwczesnego. Kontrola serologiczna po leczeniu w ciąży powinna się odbywać co miesiąc do czasu urodzenia dziecka oraz w dniu porodu. Wystąpienie objawów klinicznych kiły lub 4-krotny wzrost miana przeciwciał w surowicy w dniu porodu stanowią wskazania do profilaktycznego leczenia noworodka. Schemat postępowania z ciężarnymi bez objawów, które nigdy nie były leczone na kiłę, z dodatnim odczynem krętkowym (np. TPHA) niezależnie od wyniku odczynu niekrętkowego upoważnia do włączenia odpowiedniej terapii. Ponadto autorzy zaleceń podnoszą kwestię niewystarczającego/nieprawidłowego leczenia w okresie ciąży, co obliguje do wykonania niezbędnych badań (m.in. pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego) oraz włączenia leczenia u noworodka. Za niewystarczające uznaje się: leczenie matki antybiotykiem innym niż penicylina, zbyt krótkie stosowanie penicyliny, zakończenie terapii do 30 dni przed porodem. Standardem leczenia kiły pozostaje penicylina. Pacjentki z potwierdzoną alergią na ten lek wymagają odczulania z następczym podaniem penicyliny. W przypadku kiły wcześniej (do roku) obowiązuje schemat jednorazowego podania penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln j. domięśniowo, ewentualnie penicyliny prokainowej w dawce 0,6 mln j./24 h przez 14 dni, natomiast w przypadku kiły późnej (czas trwania ponad rok/o nieznanym czasie trwania) stosuje się te same

preparaty z uwzględnieniem dłuższego okresu leczenia, tj. dla penicyliny benzatynowej 3 podania (w 1, 8 i 15 dniu terapii), a dla penicyliny prokainowej 21 dni terapii. Dodatkowo autorzy sugerują unikanie stosowania azytromycyny ze względu na rosnącą oporność krętków białych na ten antybiotyk. Dwukrotne badanie przesiewowe w I trymestrze ciąży (względnie podczas pierwszej wizyty) oraz w drugiej połowie ciąży jest postępowaniem zalecanym przez PTG.

Rekomendacje amerykańskie

W opublikowanych w 2015 roku amerykańskich wytycznych Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁴ podkreślono, podobnie jak we wcześniej prezentowanych zaleceniach, aby każdą ciężarną poddać badaniu przesiewowemu w kierunku kiły, najlepiej podczas pierwszej wizyty prenatalnej, zaraz po potwierdzeniu ciąży. Standardowo przeprowadza się testy niekrętkowe, w wyjątkowych sytuacjach – krętkowe. U ciężarnych bardziej narażonych na zarażenie się kiłą należy dodatkowo przeprowadzić testy w 28 tygodniu ciąży i ponownie przy porodzie. Zaleca się wykonanie badań przesiewowych u każdej kobiety, która poroniła po 20 tygodniu ciąży. Terapia u ciężarnych opiera się na stosowaniu penicyliny jako jedyne antybiotyku o potwierdzonej skuteczności w leczeniu kiły w czasie ciąży. Przy stwierdzonej alergii na penicylinę zaleca się wdrożenie procedury desensytyzacji, polegającej na doustnym podawaniu stopniowo zwiększanych 14 dawek penicyliny fenoksymetylowej w ciągu 4-12 godzin, zakończonej zastosowaniem parenteralnym leczniczej dawki penicyliny. Schemat postępowania w kile wcześniej oraz późnej nie odbiega od zaproponowanego przez IUSTI – jako podstawowy lek wymienia się penicylinę benzatynową podawaną domięśniowo w dawkach zależnych od fazy zakażenia. Ciężarne z kiłą wczesną mogą otrzymać dodatkowo 2,4 mln j. BPG tydzień po pierwszej dawce. Jeśli choroba została rozpoznana w drugiej połowie ciąży, trzeba wykonać badanie ultrasonograficzne (USG) płodu w poszukiwaniu wad wrodzonych. Uwidocznione w USG symptomy kiły wrodzonej (hepatomegalia, obrzęk płodu, pogrubione łożysko) wskazują na zwiększone prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii u płodu. Kobieta leczona w drugiej połowie ciąży należy do grupy podwyższonego ryzyka przedwczesnego porodu. Jeśli podczas terapii pacjentka pominie jedną dawkę leku, musi powtórzyć pełen cykl leczenia. Każdą kobietę, u której wykryto kiłę, powinno się przebadać w kierunku zakażenia wirusem HIV.

Omówienie

Kiła u ciężarnych staje się coraz częściej spotykanym problemem w codziennej praktyce lekarskiej, głównie na skutek zaniechania wykonywania przesiewowych badań u wszystkich pacjentów przyjętych do szpitala, niezależnie od powodu hospitalizacji. Warto pamiętać, że zapobieganie kile wrodzonej polega na wykrywaniu i leczeniu tej choroby w trakcie ciąży. Ryzyko zakażenia płodu jest szczególnie duże w kile wczesnej (w przypadku kiły pierwszego okresu wynosi ono 70-100%, a wczesnej utajonej – 40%)^{5,6}, ale za niebezpieczne uznaje się nawet pierwsze 4 lata od momentu zakażenia kobiety (dla kiły późnej ryzyko to wynosi około 10%)^{7,8}.

Analizując prezentowany przypadek, zasadne wydaje się wprowadzenie obowiązkowego badania przesiewowego (np. VDRL lub RPR, a w razie wyniku dodatniego potwierdzenie odczynem swoistym, np. TPHA) w okresie ciąży i wykonanie go u wszystkich ciężarnych (bez wyjątku) w I i III trymestrze oraz oczywiście na każdym etapie ciąży w sytuacji nawiązania przygodnych kontaktów seksualnych. Badania diagnostyczne rekomendowane przez wszystkie towarzystwa opierają się na testach serologicznych – odczynach swoistych oraz nieswoistych – niezbędnych do ustalenia rozpoznania w codziennej praktyce. Warto pamiętać, że nie każda kobieta w ciąży z dodatkimi odczynami, szczególnie niekrętkowymi, jest chora na kiłę. Istnieją tzw. odczyny mylne biologicznie wynikające z rozmaitych reakcji immunologicznych zachodzących w organizmie ludzkim, np. w przebiegu procesu nowotworowego, chorób autoimmunizacyjnych, ostrych infekcji, a także samej ciąży. Jednak odczyny te utrzymują się na stałym, niskim poziomie, bez tendencji wzrostowej. Cennymi informacjami dla lekarza praktyka są kolejność pozytywizacji odczynów: jako pierwsze wykrywane są odczyny swoiste (FTA-ABS, TPHA), później odczyny nieswoiste (VDRL, RPR), oraz fakt, że dodatnie odczyny swoiste (szczególnie TPHA) mogą utrzymywać się do końca życia. Dlatego podczas pierwszej wizyty ciężarnej w gabinecie należy zawsze zebrać wywiad wenerologiczny i ewentualnie zapytać o epizod leczenia kiły w przeszłości. Interpretacja odczynów i zakwalifikowanie pacjentki do odpowiedniej grupy – fazy zakażenia – wymagają doświadczenia, dlatego najlepszym rozwiązaniem wydaje się pozostawienie tej kwestii dermatologom wenerologom.

Zasady leczenia kiły u ciężarnych są dość proste i niezależnie od preferowanych rekomendacji opierają się na penicylinie podawanej w prostym schemacie. W sytuacjach wątpliwych, gdy nie możemy jednoznacznie stwierdzić, czy mamy do czynienia z kiłą wczesną, czy późną, lepiej wybrać schemat 3-dawkowy zamiast podania jednej dawki. Komentarza wymaga dopuszczenie w rekomendacjach PTG z 2004 roku² użycia azytromycyny oraz ceftriaksonu. Obecnie uważa się,

że jedynym skutecznym i odpowiednio przebadanym środkiem w leczeniu kiły jest penicylina, natomiast azytromycynę uznaje się za lek nieskuteczny, z kolei ceftriakson nie został odpowiednio przebadany w zakresie skuteczności i wielkości dawki. Warto również zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTD z 2018 roku³ zastosowanie azytromycyny lub ceftriaksonu w ciąży uznaje się za terapię niewystarczającą i nakłada na lekarza obowiązek włączenia odpowiedniego leczenia u noworodka. Kolejnym zagadnieniem wymagającym uwagi jest kwestia uczulenia na penicylinę. Odczulanie, a raczej desensytyzacja, ciężarnej z alergią na penicylinę jest w praktyce bardzo trudno osiągalne i okazuje się w polskich warunkach istotnym problemem. Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa ustalono, że problem alergii na penicylinę dotyczy 8-10% populacji, z czego tylko około 10% pacjentów uzyskuje dodatnie wyniki w testach skórnych⁹⁻¹¹. Z naszej praktyki wynika, że pozytywny wynik próby penicylinowej zdarza się niezwykle rzadko. Dlatego warto zastanowić się nad wykonaniem prób alergicznych (skórnego testu punktowego, następnie testu śródskórnego) u pacjentki z dodatnim wywiadem w kierunku uczulenia na penicylinę i zweryfikowaniem przeciwwskazań do zastosowania jej w leczeniu. Następną cenną informacją podkreślaną w rekomendacjach dotyczy ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego po podaniu penicyliny u kobiet w zaawansowanej ciąży, co wymaga szczególnej czujności i opieki lekarskiej. Odrębnym zagadnieniem jest problem kiły wrodzonej i postępowania z dzieckiem matki chorej na kiłę. Z naszego punktu widzenia warto przywołać dane sugerujące, że większość noworodków chorych na kiłę rodzi się zdrowa, a pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w 3-7 tygodniu życia (około 66% przypadków)¹², co przekłada się na konieczność wnikliwego i częstego monitorowania stanu klinicznego oraz serologicznego dziecka. Niestety do dzisiaj nie udało się stworzyć szczepionki zabezpieczającej przed zachorowaniem na kiłę.

Adres do korespondencji:
lek. Joanna Kapoła-Czyż
Oddział Chorób Skóry, Szpital Wojewódzki w Poznaniu
ul. Juraszów 7-19, 60-479 Poznań
e-mail: jkapola@poczta.onet.pl

© 2020 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

Syphilis in pregnant women – diagnostic and therapeutic considerations

Syphilis is a chronic systemic disease with diverse clinical manifestations that vary with the stage of infection and patients' immune status. Recent years have witnessed a considerable increase in the incidence of syphilis. The causative agent is the bacterium *Treponema pallidum*. Particular attention should be paid to cases of congenital syphilis. This is a concern for all clinicians, but above all for ob-gyn specialists as they take care of the pregnant woman and her child. This article presents the case of a pregnant woman diagnosed with acquired syphilis and describes the current recommendations on diagnostic and therapeutic management on the basis of guidelines compiled by Polish, European and American scientific societies. Diagnostic tests recommended by all societies involve serologic testing (specific and non-specific reactions). As regards the treatment of syphilis in pregnant women, the principles are rather simple and, whichever set of recommendations is preferred, are based on a simple regimen of penicillin.

Piśmiennictwo

- Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. Europejskie zalecenia diagnostyczne i lecznicze dotyczące kiły 2014. *Przegl Dermatol* 2015;102(5):459-75
- Spaczyński M. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie zakażeń przenoszonych drogą płciową w położnictwie i ginekologii. *Przegl Menopauz* 2004;3(4):15-21
- Wojas-Pelc A, Pastuszczyk M, Serwin A i wsp. Syphilis. Kiła. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1: kiła wczesna i późna. *Przegl Dermatol* 2018;105(5):563-81
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(RR-03):1-137
- Boot JM, Oranje AP, de Groot R, et al. Congenital syphilis. *Int J STD AIDS* 1992;3(3):161-7
- Kamb ML, Newman LM, Riley PL, et al. A road map for the global elimination of congenital syphilis. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:312798
- Hollier LM, Hill J, Sheffield JS, et al. State laws regarding prenatal syphilis screening in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1178-83
- Newman L, Kamb M, Hawkes S, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med* 2013;10(2):e1001396
- Macy E, Poon KYT. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009;122(8):778.e1-7
- Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(6):489-94
- Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270(20):2456-63
- Mroczkowski TF. Choroby przenoszone drogą płciową. Lublin: Czelej, 2006:306