

BEN RHAJEM, Rami, KĘPKA, Przemysław, KUZIEMKOWSKA, Daria, KUŹMA, Jan, ŁĄCKA-MAJCHER, Anna, ŁOKCZEWSKA-BOJAR, Aleksandra, TARSA, Grzegorz, SKOTALCZYK, Magdalena, SAWIŃSKA, Zuzanna and SUDELSKA, Katarzyna. Syphilis - a disease that still occurs. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;16(1):146-161. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.16.01.014> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45628> <https://zenodo.org/record/8324058>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 09.08.2023. Revised: 24.08.2023. Accepted: 06.09.2023. Published: 09.09.2023.

Syphilis - a disease that still occurs

Kiła - choroba, która nadal występuje

Ben Rhaiem Rami, Przemysław Kępa, Daria Kuziemkowska, Jan Kuźma, Anna Łącka-Majcher, Aleksandra Łokczewska-Bojar, Grzegorz Tarsa, Magdalena Skotalczyk, Zuzanna Sawińska, Katarzyna Sudelska

1. Ben Rhaiem Rami; ORCID 0009-0006-6034-4130; r.benrhaiem96@gmail.com; Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Kędzierzynie-Koźlu ul. 24 Kwietnia 5, 47-200 Kędzierzyn-Koźle, Polska
2. Przemysław Kępa; ORCID 0009-0006-4560-677X; przemekk.kepka@wp.pl; Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej, Al. Armii Krajowej 101, 43-316 Bielsko-Biała, Polska.
3. Kuziemkowska Daria; ORCID 0009-0000-1018-0410; daria.kuziemkowska@gmail.com; SP ZOZ MSWiA w Katowicach im. Sierżanta Grzegorza Załogi ul. Głowackiego 10 40-052 Katowice, Polska
4. Kuźma Jan; ORCID 0009-0001-7721-7748; jankuzma97@gmail.com; Górnośląskie Centrum Medyczne Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach im. Prof. L. Gieca w Katowicach, Ziołowa 45-47, 40-635 Katowice, Polska
5. Łącka-Majcher Anna; ORCID 0009-0001-8889-6782; annalackamajcher@gmail.com; Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Bochni, "Szpital Powiatowy" im. Bł. Marty Wieckiej, ul. Krakowska 31, 32-700 Bochnia, Polska

6. Łokczewska-Bojar Aleksandra; ORCID 0009-0008-9443-7751; aleksandra.lokczewska@gmail.com; Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu ul. Młyńska 10, 33-300 Nowy Sącz, Polska
7. Tarsa Grzegorz; ORCID 0009-0001-4088-9137; gtarsa@live.com; Bonifraterskie Centrum Medyczne sp. zoo, ul. Ks. Leopolda Markiefki 87, 40-211 Katowice, Polska
8. Skotalczyk Magdalena; ORCID 0009-0007-7445-1030; magdalena.skotalczyk@gmail.com; Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, Polska
9. Sawińska Zuzanna; ORCID 0009-0008-3170-0145; zuzanna.sawinska@interia.pl; Student, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice, Polska
10. Sudelska Katarzyna; ORCID 0009-0008-5113-8065; sudelska.k@gmail.com; Student, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice, Polska

Abstract

Introduction: Syphilis is a systemic disease caused by *Treponema pallidum*. Humans are the only hosts, and the incubation period lasts from 9-90 days. Currently it can be divided into congenital or acquired. This division is due to the moment in which the infection occurred. Congenital Syphilis- when the infection happens during the prenatal period, whereas acquired, when the infection took place in the period after birth. In early acquired syphilis the I and II stages can be distinguished as well as early latent syphilis. As defined, early latent syphilis includes an acquired infection up to 1 or 2 years back, depending on the guidelines. Late syphilis however includes: late latent syphilis, tertiary syphilis, late cardiovascular syphilis, late neurosyphilis. Congenital syphilis has also been divided into early (which includes the first 2 years) as well as late, which is characterised by signs of congenital syphilis, the so-called stigmata of congenital syphilis constituting the untreated infection during the fetal stage or the infancy stage.

Aim of the Study: The aim of our study is to divert the attention to one of the sexually transmitted diseases, which despite the downward trend at the end of the 20th century, rebounded at the beginning of the 21st century, especially among men who have sexual

contact with other men. We paid attention to the symptoms accompanying this disease, also in the context of congenital syphilis, as well as the different methods of pharmacological treatment according to European guidelines.

Materials and methods: Reviewed literature available at scientific articles , Google Scholar using keywords: “syphilis – epidemiology”, “syphilis treatment”, “symptoms of syphilis”, as well as European guidelines regarding the treatment of syphilis.

Conclusion: Despite the increase in the cases of syphilis, the methods of treatment since the introduction of penicillin have not changed much, although attempts have been made to introduce new antibiotics into therapy, due to their low efficiency. The methods were corrected on the other hand, which significantly reduced the number of false positive and negative results.

Key words: treatment of syphilis; penicillin.

Abstrakt

Wprowadzenie: Kiła jest chorobą ogólnoustrojową spowodowaną przez krętka bladego (*Treponema pallidum*). Jedyńm żywicielem jest człowiek, a okres wylęgania wynosi od 9-90 dni. Obecnie można podzielić ją jako wrodzoną bądź nabytą. Powyższy podział wynika z momentu, którym doszło do zakażenia. Kiła wrodzona - gdy do zakażenia dochodzi w okresie prenatalnym, natomiast nabyta, gdy zakażenie miało miejsce w okresie po urodzeniu. W kile nabytej wczesnej można wyróżnić I i II okres oraz kiłę utajoną wczesną. Zgodnie z definicją kiła wczesna obejmuje zakażenie nabyte do roku lub 2 lat wstecz w zależności od wytycznych. Kiła późna natomiast obejmuje: kiłę utajoną późną, kiłę III okresu, kiłę kilakowatą, późną kiłę układu sercowo-naczyniowego, późną kiłę układu nerwowego. Kiła wrodzona została podzielona również na wczesną (która obejmuje pierwsze 2 lata) oraz późną, która charakteryzuje się znamionami kiły wrodzonej tzw. stygmaty kiły wrodzonej stanowiące skutego przebytego, nieleczonego zakażenia w okresie płodowym bądź niemowlęcym.

Cel pracy: Celem naszej pracy jest zwrócenie uwagi na tą jedną z chorób przenoszonych drogą płciową, która mimo tendencji spadkowej pod koniec XX wieku miała swoje odbicie wraz z początkiem XXI wieku, zwłaszcza wśród mężczyzn uprawiających kontakty seksualne z mężczyznami. Zwróciliśmy uwagę na objawy towarzyszące tej chorobie, również

w kontekście kiły wrodzonej, a także dostępne metody leczenia farmakologicznego według europejskich wytycznych.

Materiały i metody: Dokonano przeglądu literatury w oparciu o prace naukowe i Google Scholar używając słów kluczy: "kiła - epidemiologia", "leczenie kiły", "objawy kiły", a także wytyczne europejskie dotyczące leczenia kiły.

Wnioski: Mimo wzrostu doniesień o zachorowalności na kiłę metody leczenia od momentu wprowadzenia penicyliny niewiele się zmieniły, choć podejmowano próby wprowadzenia innych antybiotyków do terapii, ze względu na ich niewielką skuteczność. Poprawie uległy natomiast metody diagnostyki, co znacznie zredukowało ilość wyników fałszywie dodatnich i ujemnych.

Słowa klucze: leczenie kiły; penicylina; treatment of syphilis; penicillin

Epidemiologia:

Aktualnie w większości krajów nałożony jest obowiązek rejestrowania zachorowań na kiłę. Na podstawie analizy danych okazuje się, że na występowanie kiły na danym obszarze mają wpływ zarówno jak warunki społeczne, ekonomiczne, polityczne, obyczaje panujące w danej kulturze, a także ogólna zachorowalność na choroby przenoszone drogą płciową. Co ciekawe po II wojnie światowej zapadalność na kiłę była bardzo wysoka na całym świecie, a jej redukcja nastąpiła po wprowadzeniu do leczenia penicyliny. Rejestracja w Polsce jest prowadzona od 1948 roku, gdzie zapadalność na kiłę objawową wynosiła 230 zachorowań na 100 000 mieszkańców. W kolejnych latach zachorowalność utrzymywała się na niewielkim poziomie i stopniowo obniżała się do końca XX wieku. Mimo spadku kiły objawowej u dorosłych zauważono wzrost zachorowań na kiłę wrodzoną, co miało dużo gorsze skutki zdrowotne u rozwijających się dzieci w stosunku do kiły u dorosłych. Początkiem XXI wieku zaobserwowano wzrost zachorowań na wszystkie postaci kiły, co było tendencją obserwowaną nie tylko w Polsce, ale również w innych krajach. Powyższe doniesienia miały prawdopodobnie związek z migracją ludności oraz zwiększoną tendencją do ryzykownych zachowań seksualnych, zwłaszcza u mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami, gdyż to w tej grupie doszło do znacznego wzrostu, co jest tendencją nadal

utrzymującą się na świecie. Aktualne dane uważa się natomiast za zaburzone w szacunkach, ze względu na rozpowszechnioną praktykę gabinetów prywatnych oraz ograniczenie zgłoszeń z tych placówek.

Diagnostyka:

Rozpoznanie stawia się na podstawie obrazu klinicznego, wywiadu epidemiologicznego oraz badań laboratoryjnych. Aktualnie wykonuje się również rutynowo badania u kobiet ciężarnych, w celu ewentualnego wczesnego wykrycia i wdrożenia odpowiedniego leczenia, zapobiegając skutkom kiły wrodzonej. Badaniami profilaktycznymi objęci są również dawcy krwi i jej składników, dawcy narządów oraz osoby zwiększonego ryzyka zachorowania na kiłę np., u których świeżo rozpoznano zakażenie przenoszone drogą płciową.

Metody identyfikacji krętka bladego są różne, a wybór metody jest dostosowany do aktualnej sytuacji pacjenta oraz celu badania. Do niedawna złotym standardem było badanie w ciemnym polu widzenia, które polegało na identyfikacji patogenu w wydzielinie pobranej z objawu pierwotnego, jest ono zatem tanie, łatwe i szybkie. Niemniej jednak to badanie w dużej mierze jest subiektywne, w związku z czym otrzymywano wiele wyników fałszywie dodatnich jak i ujemnych, co w konsekwencji sprawiło, że aktualnie jest ono rzadko wykorzystywane. Obecnie metodą preferowaną jest PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy). Zaletą tej metody jest możliwość badania również krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, a także możliwość identyfikacji *T. pallidum* w miejscach, gdzie mogą występować inne krętki saprofityczne np. w jamie ustnej. Z innych metod można wyróżnić immunohistochemię (gdzie wykorzystuje się przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko *T. pallidum*), metodę barwienia srebrem (Warthina i Starry'ego), czy testy serologiczne. Testy serologiczne umożliwiają jedynie ustalić prawdopodobieństwo zakażenia krętkiem bladym, gdyż nie odróżniają one kiły od malinicy czy kiły endemicznej, dlatego konieczne jest wykonywanie kolejnych badań. Wśród badań serologicznych można wyróżnić: testy (odczyny) niekrętkowe /NTT/ i testy (odczyny) krętkowe /TT/, są one wykorzystywane do przeprowadzania badań przesiewowych np. u ciężarnych, przy czym do wczesnego wykrycia zakażenia bardziej przydatny jest TT. W przypadku diagnostyki przeprowadzanej u pacjenta z objawem pierwotnym, pierwszy wynik badań diagnostycznych może być fałszywie ujemny, w związku z powyższym należy mieć na uwadze, że badanie należy powtórzyć po 1, 2 i 6 tygodniach od pierwszego badania.

Diagnostyka w kierunku kiły powinna być przeprowadzona u każdego pacjenta z owrzodzeniem zlokalizowanym w okolicy narządów płciowych, odbytu, jamy ustnej, u każdej ciężarnej (ze względu na ryzyko kiły wrodzonej), u pacjenta z niedomykalnością zastawki aortalnej lub tętniakiem odcinka piersiowego aorty, w przypadku niewyjaśnionej utraty wzroku i/lub słuchu.

Na podkreślenie należy również fakt, iż u pacjenta, u którego rozpoznano kiłę należy wykonać badania w kierunku innych chorób przenoszonych drogą płciową, a także badania w kierunku HIV i wirusowego zapalenia wątroby typu C u tych, u których jest zwiększone ryzyko epidemiologiczne.

Obraz kliniczny:

Obraz kliniczny kiły zależy od okresu (określanego na podstawie obrazu klinicznego oraz czasu, jaki upłynął od pojawienia się objawu pierwotnego, bądź szacowany na podstawie dostępnych wcześniejszych badań laboratoryjnych). Oszacowanie okresu, w którym znajduje się pacjent, jest o tyle trudne, że poszczególne stadia mogą nakładać się na siebie, co więcej nie u każdego dojdzie do rozwoju wszystkich stadiów w pełnoobjawowym obrazie klinicznym, czy też nie dojdzie do pojawienia się kolejnych stadiów choroby.

Kiła I okresu, występująca 3-9 tygodni od zakażenia, charakteryzuje się występowaniem objawu pierwotnego pod postacią owrzodzenia pierwotnego, które jest pojedyncze, powierzchowne, niebolesne, okrągłe, o równych brzegach, z sączącą się wydzieliną z dna, lokalizuje się najczęściej w okolicach narządów płciowych lub odbytu, w zależności od miejsca zakażenia, co należy mieć również na uwadze w przypadku owrzodzeń zlokalizowanych w okolicy jamy ustnej (ta lokalizacja owrzodzenia pierwotnego zaczęła być coraz częstsza). Zmiana pierwotna może mieć również nietypowy obraz np. występować jako zmiany mnogie, głębokie i bolesne, co znacznie utrudnia diagnostykę na podstawie obrazu klinicznego, w związku z tym każde owrzodzenie zlokalizowane w okolicach narządów płciowych i odbytu należy różnicować z kiłą. Po kilku dniach od objawu pierwotnego dochodzi do powiększenia regionalnych węzłów chłonnych, zazwyczaj obustronnie, które są twarde, niebolesne i ruchome w stosunku do podłoża.

Kiła II okresu ujawnia się od ok. 9 tygodnia do 2 lat od zakażenia. Występowanie objawów w tym okresie jest związane z bakteriami i może mieć bardzo różnorodny charakter oraz przebieg. Najczęściej (ok. 90%) pojawia się osutka, której nie towarzyszy świąd, zlokalizowana zwykle na bocznych powierzchniach tułowia oraz przednich powierzchniach

kończyn dolnych. Ma ona ona zmienny charakter, początkowo plamisty, a później grudkowy, po ok. 2-3 tygodniach dochodzi do zaniku powyższych zmian bez pozostawienia śladu. Ważny jest jednak fakt, że nawet do 2 lat mogą nawracać jako wielopostaciowe osutki nawrotowe, ale zazwyczaj sięgają one w głębsze warstwy skóry, rozkładają się mniej symetrycznie i mogą ustępować z pozostawieniem blizn. W związku tym, że w tym okresie mogą być zajęte różne układy, czy narządy obraz kliniczny może być bardzo, co sprawia trudności diagnostyczne przypadające na ten czas trwania choroby. Może objawiać się m.in. jako porażenie nerwów czaszkowych, zapalenie okostnej, zapalenie stawów, czy też zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Wymienione wyżej stany mogą mieć różnorodną etiologię, a kiła może być pominięta, ze względu np. na niedostateczny wywiad czy zignorowanie diagnostyki w tym kierunku.

Kiła utajona rozpoznawana jest, gdy mamy do czynienia z dodatnimi wynikami testów serologicznych bez klinicznej manifestacji choroby. Można podzielić ją na wczesną i późną (najczęściej kiedy nieznany jest czas zakażenia). Kiłę utajoną wczesną natomiast możemy stwierdzić jeśli otrzymano dodatnie wyniki testów serologicznych oraz w ciągu ostatniego roku przed rozpoznaniem aktualnego zakażenia wyniki testów kiłowych były ujemne lub stwierdzono co najmniej 4-krotne zwiększenie miana przeciwciał w teście niekrętkowym w porównaniu z wynikiem uzyskanym w ciągu ostatniego roku przed rozpoznaniem aktualnego zakażenia, lub istnieje jednoznaczny dowód na to, że zakażenie zostało nabyte w ciągu ostatniego roku. W tym czasie nie ma klinicznych objawów stąd ściśle określone zostały warunki co do tego rozpoznania.

Kiła III okresu jest stwierdzana w okresie, gdy od zakażenia minęło więcej niż 5 lat. Zmiany chorobowe pojawiają się zwykle u osób, które nie były leczone wcześniej lub wdrożone leczenie nie było efektywne, bądź wystarczające. W tym czasie może dojść do upośledzenia funkcji każdego narządu, występuje również pod różnymi postaciami jak np. jako kiła kilakowata, późna kiła OUN, czy kiła układu sercowo-naczyniowego. Podkreślić należy fakt, iż obraz kliniczny może być bardzo zbliżony do kiły II okresu, jednak istotny jest czas upływający od zakażenia oraz to, że charakteryzuje się częstym występowaniem twardych, niebolesnych, dobrze odgraniczonych od otoczenia nacieków, które są zwykle pojedyncze, natomiast mają skłonność do szerzenia się obwodowo i tworzenia festonowatych układów, a ich ustępowanie związane jest z pozostawieniem blizn, w przeciwieństwie do zmian związanych z kiłą II okresu (z wyjątkiem nawracających zmian skórnych, które również mogą pozostawiać blizny).

Kiła wrodzona, która jest nieco odmiennym tematem, ze względu na źródło *T. pallidum*, gdyż do zakażenia płodu dochodzi w okresie prenatalnym. Do omówionej sytuacji może dojść nawet w 9-10 tygodniu ciąży, natomiast samo ryzyko jest zależne od okresu choroby, w jakim znajduje się matka. Największe niebezpieczeństwo jest w kile wczesnej, mniejsze w kile utajonej wczesnej a najmniejsze w kile późnej, ale żaden okres nie jest bezpieczny dla rozwijającego się płodu i należy mieć tego świadomość. Możemy wyróżnić kiłę wrodzoną wczesną, gdy do rozwoju objawów klinicznych dochodzi do 2. roku życia oraz późną po tym okresie. Zakażenie to w związku z drogą przeniesienia ma zwykle konsekwencje wielonarządowe oraz brak objawu pierwotnego. Pierwszym z objawów jest zazwyczaj sapka kiłowa, która jest wynikiem owrzodzeń zlokalizowanych w błonie śluzowej nosa, w następstwie których może dochodzić do całkowitej niedrożności nosa, co przekłada się na problemy z jedzeniem i oddychaniem, a także do deformacji nosa pod postacią nosa siodełkowatego, co jest objawem charakterystycznym dla kiły wrodzonej. Dodatkowo można stwierdzić zmiany kostne widoczne w badaniach obrazowych, które swoją typową lokalizację mają w kościach długich, rzekome porażenie Parrota (bezwład ruchowy kończyn górnych oraz przykurcz kończyn dolnych). Zmiany skórne zwykle pojawiają się pod koniec pierwszego lub drugiego miesiąca życia, a swoim wyglądem przypominają osutkę pojawiającą się w kile II okresu. W chwili narodzin lub w okresie noworodkowym mogą pojawić się pęcherze zawierające treść surowiczo-ropną lub surowiczo-krwistą w okolicy dłoni i stóp, tworząc obraz skóry, która wygląda jak polakierowana, zawierają one w swojej treści liczne krętki (co znacznie ułatwia identyfikację tego patogenu). Do zmian skórnych charakterystycznych dla tej postaci kiły są również blizny Parrota, lokalizują się klasycznie w okolicy ust, nosa, odbytu. Wszystkie wyżej wymienione zmiany są symptomatyczne dla kiły wrodzonej wczesnej, w przeciwieństwie do kiły wrodzonej późnej, która ma przebieg zwykle bezobjawowy, a do rozwoju objawów klinicznych dochodzi zazwyczaj ok. 8-14 roku życia pod postacią np. śródmiąższowego zapalenia rogówki (które pojawia się między 6-20 rokiem życia i może prowadzić do całkowitej ślepoty), zmian zębowych (ze względu na fakt, że zmiany dotyczą tylko zębów stałych to można je zaobserwować dopiero po wyrznięciu się ich pod postacią zębów Hutchinsona -dotyczą siekaczy górnych przyśrodkowych i/lub zębów Fourniera- dotyczą pierwszych zębów trzonowych), zmian w narządzie słuchu. Wymienione stany mogą prowadzić do poważnych i nieodwracalnych uszkodzeń narządów znacznie upośledzających codzienne funkcjonowanie.

Leczenie

Leczenie kiły zależy równie od okresu, w jakim znajduje się pacjent oraz od stanu klinicznego. Leczeniem pierwszego wyboru jest zwykle benzylpenicylina benzatynowa (BPG) w dawce 2,4 mln IU domięśniowo (ze względu na ból powodowany wstrzyknięciem można ją rozpuścić w 1% roztworze lignokainy, co znacznie poprawia komfort chorego oraz chęć dalszego leczenia). Preferowaną drogą leczenia jest podawanie leków pozajelitowo, ze względu na lepszy nadzór oraz biodostępność. Z leków podawanych doustnie należy wyróżnić doksycyklinę.

Aktualne schematy i zalecenia dotyczące leczenia zależą od okresu, w jakim dochodzi do diagnostyki oraz stanu klinicznego. W przypadku kiły wczesnej, czyli I i II okresu oraz utajonej wczesnej (to znaczy nabytej poniżej roku czasu), zaleca się jednorazowe podanie BPG w 1 lub 2 wstrzyknięciach. Leczenie drugiego wyboru to benzylopenicylina prokainowa 600 000 IU domięśniowo raz dziennie przez 10-14 dni, jest to schemat zalecany w momencie, kiedy nie ma dostępności do BPG. W tym okresie sytuacją szczególną są osoby z zaburzeniami krzepnięcia, u których wykonywanie zastrzyków domięśniowo nie jest zalecane, w związku, z czym preferowaną drogą podania jest droga doustna. W przypadku leków doustnych zaleca się podanie ceftriaksonu 1 g dożylnie raz dziennie przez 10 dni lub doksycykliny 200 mg doustnie raz dziennie (lub 100 mg dwa razy dziennie) przez 14 dni. Tym samym schematem leczenia objęte są osoby, które odmawiają leczenia pozajelitowego z różnych przyczyn.

Kiła utajona późna, czyli nabyta powyżej roku lub o nieznanym czasie trwania, a także kiła układu sercowo-naczyniowego i kiła kilakowata jako leczenie pierwszego wyboru ma zaleconą również BPG w dawce 2,4 ml domięśniowo (w jednym lub dwóch wstrzyknięciach), jednak w odróżnieniu od kiły wczesnej podanej 3-krotnie w 1., 8. i 15. dniu od rozpoczęcia leczenia. Leczeniem drugiego wyboru jest benzopenicylina prokainowa w takiej samej dawce jak w kile wczesnej przez 17-21 dni. W tym okresie krętki wykazują szczególnie wrażliwość na działanie penicylin, w związku z czym, w przypadku uczulenia na penicyliny niektórzy specjaliści zalecają odczulanie, nie zaleca się również podawania ceftriaksonu, gdyż istnieje ryzyko reakcji krzyżowej (choć dochodzi do niej rzadko). Wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego po podaniu penicyliny jest bezwzględny przeciwwskazaniem do ich stosowania. Alternatywą jest jednak podanie doksycykliny 200 mg /24 h (jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych) przez 21-28 dni.

Sytuacją szczególną i o dość odmiennym schemacie leczenia jest kiła ośrodkowego układu nerwowego, kiła narządu wzroku oraz kiła narządu słuchu. W tych przypadkach leczeniem pierwszego wyboru jest benzylopenicylina (penicylina krystaliczna) 18-24 mln IU/24h podawana dożylnie w dawkach podzielonych na 3-4 mln co 4h przez 10-14 dni. Ze względu na specyfikę leczenia tym schematem niezbędna jest hospitalizacja. Leczenie drugiego wyboru, gdy hospitalizacja nie jest możliwa, jest ceftriakson 1-2 g/24 h dożylnie przez 10-14 dni, lub benzylopenicylina prokainowa 1,2-2,4 mln IU domięśniowo raz dziennie w połączeniu z probenecydem w dawce 500 mg doustnie 4 razy dziennie przez 10-14 dni. Ze względu na poważne konsekwencje kiły dla tych narządów/układów oraz wrażliwość krętków na działanie penicyliny, u osób uczulonych na penicyliny należy przeprowadzić odczulanie i zastosować leczenie pierwszego wyboru.

Sytuacją odmienną jest również kiła w ciąży gdzie jako leczenie pierwszego wyboru jest BPG w dawce 2,4 mln podawana domięśniowo w jednym lub w dwóch wstrzyknięciach. Leczenie drugiego wyboru stanowi benzylopenicylina prokainowa w dawce 600 000 IU domięśniowo raz dziennie przez 10-14 dni. Schemat leczenia jest zatem dokładnie taki sam jak w przypadku kiły wczesnej, niemniej jednak w przypadku ciężarnych uczulonych na penicylinę należy przeprowadzić odczulanie, a następnie przeprowadzić leczenie pierwszego wyboru, bez innej alternatywy. W związku z bardzo dużym odsetkiem zakażonych dzieci urodzonych przez matki z nieleczoną kiłą wczesną oraz w związku z tym porodów martwych bardzo ważne jest prowadzenie badań przesiewowych i wdrożenie leczenia na wczesnym etapie. Podkreślić należy również fakt, że nawet leczenie kobiet w III trymestrze ciąży może nie zabezpieczyć dziecka przed rozwojem kiły wrodzonej, co należy mieć na uwadze w późniejszej diagnostyce i leczeniu.

Dużo pytań i wątpliwości budzą osoby zakażone wirusem HIV, nie wykazano jednak związku między immunosupresją a ciężkością przebiegu kiły, w związku z powyższym leczenie należy przeprowadzić zgodnie ze schematem dla osób niezakażonych wirusem HIV. Należy jednak prowadzić częstsze kontrole, to znaczy 1, 2, 6, 9 i 12 miesięcy po zakończeniu leczenia, ze znacznym zwróceniem uwagi na chorych, u których utrzymuje się niska liczba limfocytów T CD4+ oraz niestosujących terapii antyretrowirusowej. Najnowsze badania pokazują, że nie mają oni również zwiększonego ryzyka rozwoju kiły OUN, kiły narządu wzroku i słuchu.

Należy również zaznaczyć, że istnieje możliwość zakażenia w wyniku przeszczepienia narządu. Mimo prowadzenia badań przesiewowych trzeba mieć na uwadze jednak, iż jest to potencjalne źródło *T. pallidum*. Jako leczenie pierwszego wyboru wymienia się BPG w dawce 2,4 mln IU domięśniowo raz w tygodniu tj. w 1. 8. 15 dniu. Leczenie drugiego wyboru stanowi benzopenicylina prokainowa w dawce 600 000 IU domięśniowo raz dziennie przez 10-14 dni.

Ze względu na dość duży nacisk na stosowanie penicylin jako leczenie pierwszego wyboru i stosunkowo duże ryzyko uczulenia, w gabinecie, w którym stosuje się ten lek należy mieć zestaw leków i narzędzi do leczenia wstrząsu anafilaktycznego.

Aktualne badania kliniczne nie mają jednoznacznych doniesień co do korelacji między czasem trwania leczenia, dawki leku i skuteczności zastosowanej antybiotykoterapii w długoterminowym efekcie. Powyższe schematy zostały oparte o wytyczne europejskie co do leczenia kiły.

Wyżej wymienione schematy leczenia dotyczą dorosłych. W związku z prowadzeniem badań przesiewowych obserwuje się spadek kiły wrodzonej, niemniej jednak takie przypadki są nadal obserwowane. W przypadku podejrzenia kiły wrodzonej należy przeprowadzić badania w kierunku *T. pallidum* w DFE (badanie w ciemnym polu widzenia) lub za pomocą PCR w łożysku bądź materiale autopsyjnym ze zmian skórnych czy też płynów ustrojowych płodu. Trudność diagnostyczną może stanowić jednak kiła wrodzona późna, w której przypadku początkowo wyniki badań serologicznych mogą być negatywne (zwłaszcza jeśli zakażenie miało miejsce w późniejszym czasie ciąży).

Podsumowanie:

Kiła ze względu na sposób transmisji i lokalizację objawu pierwotnego może stanowić dość wstydlivy dla pacjenta problem, a dodatkowo często kojarzy się ze stygmatyzacją. Niemniej jednak choroba ta może mieć poważne konsekwencje, a jej rozprzestrzenianie się w związku z brakiem odpowiedniego leczenia i zabezpieczania przed transmisją powodować wzrost zachorowań. W związku z prowadzonymi badaniami przesiewowymi u kobiet w ciąży znacznie zmniejszył się odsetek dzieci z kiłą wrodzoną, co znacznie poprawiło sytuację na tym obszarze. Nie należy jednak zapominać o objawach tej choroby i tym, że nadal występuje, zwłaszcza wśród mężczyzn uprawiających kontakty seksualne z mężczyznami. Wczesne leczenie może zapobiec późniejszą konsekwencją, a także dalszej transmisji.

Author's contribution

Conceptualization: Anna Łącka-Majcher, Aleksandra Łokczewska

Methodology: Anna Łącka-Majcher, Grzegorz Tarsa

Software: Aleksandra Łokczewska-Bojar, Przemysław Kępka

Check: Magdalena Skotalczyk, Jan Kuźma

Formal analysis: Przemysław Kępka, Anna Łącka-Majcher

Investigation: Rami Ben Rhaiem, Daria Kuziemkowska

Resources: Rami Ben Rhaiem, Zuzanna Sawińska

Data curation: Daria Kuziemkowska, Anna Łącka-Majcher

Writing - rough preparation: Katarzyna Sudelska, Przemysław Kępka

Writing - review and editing: Zuzanna Sawińska, Grzegorz Tarsa

Visualization: Rami Ben Rhaiem, Aleksandra Łokczewska-Bojar

Supervision: Katarzyna Sudelska, Jan Kuźma

Project administration: Anna Łącka-Majcher

Receiving funding: no funding was received

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Disclosures: No disclosures.

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

References

1. European Centre for Disease Prevention and Control: <http://www.ecdc.europa.eu/>
2. World Health Organization: WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) 2016. <<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en>>
3. Spiteri G., Unemo M., Moardh O., Amato-Gauci A.J.: The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol. Infect.*, 2019; 147: e143. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000281>

4. Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G.S., French P, et al.: 2014 European guideline on the management of syphilis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014; 20: 300-309
5. Grassly N.C., Fraser C., Garnett G.P.: Host immunity and synchronized epidemics of syphilis across the United States. *Nature*, 2005; 433: 417-421
6. Centers for Diseases Control and Prevention: Syphilis (*Treponema pallidum*) 2018. Case definition. CSTE 17-ID-11
7. Hook EW, 3rd. Syphilis. *Lancet*, 2017; 389: 1550-1557
8. Dupin N.: Syphilis. *Rev. Med. Interne*, 2016; 37: 735-742
9. Park K.H., Lee M.S., Hong I.K., et al.: Bone involvement in secondary syphilis: a case report and systematic review of the literature. *Sex. Transm. Dis.*, 2014; 41: 532-537
10. Davey D.J., Kojima N., Konda K.A., et al.: Transient aortitis documented by positron emission tomography in a case series of men and transgender women infected with syphilis. *Sex. Transm. Infect.*, 2017; 93: 551-555
11. Ballard R., Hook E.W. III: Syphilis. In: Unemo M., Ballard R., Ison C., Lewis D., Ndowa F., Peeling R., eds.: *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. Geneva, World Health Organization (WHO). 2013: 107-129
12. Gayet-Ageron A., Sednaoui P., Lautenschlager S., et al.: Use of *Treponema pallidum* PCR in testing of ulcers for diagnosis of primary syphilis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015; 21: 127-129
28. Muller H., Eisendle K., Brauninger W., Kutzner H., Cerroni L., Zelger B.: 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
13. Peng R.R., Wang A.L., Li J., Tucker J.D., Yin Y.P., Chen X.S.: Molecular typing of *Treponema pallidum*: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2011; 5: e1273
14. Busse C., Navid M.H., Strubel A., Schnitzler P.: Evaluation of a new recombinant antigen-based Virotech *Treponema pallidum* screen ELISA for diagnosis of syphilis. *Clin. Lab.*, 2013; 59: 523-529

15. Marangoni A., Nardini P., Foschi C., et al.: Evaluation of the BioPlex 2200 syphilis system as a first-line method of reverse-sequence screening for syphilis diagnosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2013; 20: 1084-1088
16. Sena A.C., White B., Sparling P.F.: Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin. Infect. Dis.*, 2010; 51: 700-708
17. Gliddon H.D., Peeling R., Kamb M.L., Toskin I., Wi T.E., Taylor M.M.: A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. *Sex. Transm. Infect.*, 2017; 93 (S4): S3-S15
18. Owusu-Edusei K. Jr, Gift T.L., Ballard R.C.: Cost-effectiveness of a dual non-treponemal/ treponemal syphilis point-of-care test to prevent adverse pregnancy outcome in sub-Saharan Africa. *Sex. Transm. Dis.*, 2011; 38: 997-1003
19. Lukehart S.A., Hook E.W. III, Bakerzander S.A., Collier A.C., Critchlow C.W., Handsfield H.H.: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.*, 1988; 109: 855-862
20. Davis A.P., Stern J., Tantalo L., et al.: How well do neurologic symptoms identify individuals with neurosyphilis. *Clin. Infect. Dis.*, 2018; 66: 363-367
21. Marra C.M., Tantalo L.C., Maxwell C.L., Ho E.L., Sahi S.K., Jones T.: The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex. Transm. Dis.*, 2012; 39: 453-457
22. Shi M., Peng R.R., Gao Z., et al.: Risk profiles of neurosyphilis in HIV-negative patients with primary, secondary and latent syphilis: implications for clinical intervention. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016; 30: 659-666
23. Rolfs R.T., Joesoef M.R., Hendershot E.F., et al.: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 307-314
24. Rolfs R.T.: Treatment of syphilis, 1993. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 20 (suppl. 1): S23-38
25. Goh B.T., Smith G.W., Samarasinghe L., Singh V., Lim K.S.: Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0.6 MU with and without oral probenecid. *Br. J. Venereol. Dis.*, 1984; 60: 371-373

26. Marra C.M., Boutin P., McArthur J.C., et al.: A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 540-544
27. Dowell M.E., Ross P.G., Musher D.M., Cate T.R., Baughn R.E.: Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am. J. Med.*, 1992; 93: 481-488
28. Cao Y., Su X., Wang Q., et al.: A multicentre study evaluating ceftriaxone and benzathine penicillin G as treatment agents for early syphilis in Jiangsu, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2017; 65: 1683-1688
29. Amir J., Ginat S., Cohen Y.H., Marcus T.E., Keller N., Varsano I.: Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1998; 17: 890-893
30. Crowe G., Theodore C., Forster G.E., Goh B.T.: Acceptability and compliance with daily injections of procaine penicillin in the treatment of syphilis-treponemal infection. *Sex. Transm. Dis.*, 1997; 24: 127-130
31. Wong T., Singh A.E., De P.: Primary syphilis treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am. J. Med.*, 2008; 121: 903-908
32. Boot J.M., Oranje A.P., De Groot R., Tan G., Stolz E.: Congenital syphilis. *Int. J. STD AIDS*, 1992; 3: 161-167
33. Hong F.C., Wu X.B., Yang F., et al.: Risk of congenital syphilis (CS) following treatment of maternal syphilis: results of a CS control program in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2017; 65: 588-594
34. Janier M., Chastang C., Spindler E., et al.: A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis. *Dermatology*, 1999; 198: 362-369
35. Frohlich-Knaute D., Graf N., Lautenschlager S., Weber R., Bosshard P.P.: Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin. Infect. Dis.*, 2012; 55: 1615-1622
36. Gonzalez-Lopez J.J., Fernandez-Guerrero M.L., Lujan R., Fernandez-Tostado S., de Gorgolas M., Requena L.: Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 49: 1505-1511

37. Courjon J., Hubiche T., Dupin N., Grange P.A., Del Giudice P.: Clinical aspects of syphilis reinfection in HIV-infected patients. *Dermatology*, 2015; 230: 302-307
38. Ganesan A., Mesner O., Okulicz J.F., et al.: A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis. *Clin. Infect. Dis.*, 2015; 60: 653-660
39. Costa-Silva M., Azevedo C., Azevedo F., Lisboa C.: Early syphilis treatment in HIV-infected patients: single dose vs. three doses of benzathine penicillin G. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016; 10: 1805-1809
40. Cortes N.J., Afzali B., MacLean D., et al.: Transmission of syphilis by solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 2497-2499
41. Arando M., Fernandez-Naval C., Mota-Foix M., et al.: The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2018; 32: 1791-1795
42. Traeger M.W., Schroeder S.E., Wright E.J., et al.: Effects of pre-exposure prophylaxis for the prevention of Human Immunodeficiency Virus infection on sexual risk behaviour in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2018; 67: 676-686
43. Grant J.S., Stafylis C., Celum C., et al.: Doxycycline prophylaxis for bacterial sexually transmitted infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2020; 70: 1247-1253
44. Katz K.A., Lee M.A., Gray T., Marcus J.L., Pierce E.F.: Repeat syphilis among men who have sex with men-San Diego county, 2004-2009. *Sex. Transm. Dis.*, 2011; 38: 349-352
45. Sena A.C., Zang X.-H., Li T., et al.: A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect. Dis.*, 2015; 15: 479. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1209-0>
46. Sena A.C., Wolff M., Behets F., et al.: Rate of decline in Nontreponemal antibody titers and seroreversion after treatment of early syphilis. *Sex. Transm. Dis.*, 2017; 44: 6-10