

Syfilis

Bakgrund och klinik

Syfilis orsakas av en spiroket, *Treponema pallidum* (*T. pallidum*). Den sprids genom sexuell kontakt, via blod samt från mor till foster via placenta. I Sverige är syfilis vanligast hos män som har sex med män. Incidensen har ökat sedan slutet av 1990-talet (150-200 fall per år rapporteras). Sjukdomen kan indelas i 3 kliniska stadier; primär, sekundär och tertiär syfilis. Karaktäristiskt för syfilis är långa perioder utan kliniska symtom. Framför allt mellan sekundär- och tertiärstadiet föreligger en lång latensperiod.

Primärstadiet

Inkubationstiden är 10-90 dagar (vanligen 2-3 veckor). På inokulationsstället, vanligen genitalt, uppträder ett indurerat, oömt vanligen solitärt sår, i typiska fall med ren glänsande sårbotten, så kallad hård schanker. Efter någon vecka kan lokala oömma, hårda adeniter palperas. Cirka 25% av smittade noterar inget primärsår. Utan behandling läker såret på 6-8 veckor.

Sekundärstadiet

Symtom uppträder 3 - 6 veckor efter debut av primärsåret som ej alltid är läkt. Spiroketerna har spridit sig via blodet till ett flertal organ inkl. CNS. Kliniken är mycket skiftande. Allmänsymtom såsom måttlig feber och huvudvärk samt generell lymfadenopati förekommer. Mest karaktäristiskt är hud - och slemhinneförändringar som kan imitera olika dermatoser. Handflator och fotsulor är ofta engagerade. CNS symtom med kranialnervspåverkan kan förekomma och i sällsynta fall kliniskt manifest hepatit eller nefrit. Obehandlad kan recidiv av sekundärsyfilitisk karaktär uppträda upp till 2 år efter smittotillfället.

Tertiärstadiet

Sjukdomsbilden är mycket varierande beroende på vilka organ som angrips och symtom uppträder först flera år efter primärinfektionen.

Latent syfilis

Definieras som påvisad positiv syfilisserologi hos person som ej har några kliniska symtom på infektionen och ej fått adekvat syfilisbehandling.

Tidig latent syfilis:

Infektionen < 2 år (t.ex. aktuell partner har tidig syfilis, tidigare känt negativ syfilisserologi)

Sen latent syfilis:

Infektionen bedöms vara äldre än 2 år. **Ofta är det ej möjligt att datera infektionen.**

Obehandlad räknar man med att tidig syfilis är potentiellt smittsam via sexuell kontakt. Sen syfilis kan smitta via blod och från mor till fostret via placenta.

Diagnostik

Indikation för testning

Epidemiologisk eller klinisk misstanke på infektion, sexuella utlandskontakter, män som har sex med män, prostitutionskontakter, HIV-infekterade samt frikostigt vid oskyddat samlag med flera partners. Blodgivare och gravida kvinnor testas rutinmässigt för syfilis.

Provtagning och laboratoriemetoder

Vanligen baseras diagnosen på serologin. I primärstadiet då serologin kan vara negativ påvisas *T. pallidum* i sårsekret.

◆ *Direktpåvisning av T. pallidum* i sårsekret eller från vätskande hud- slemhinneförändringar.

- Mörkfälts- eller faskontrastmikroskopi utförs på vissa venereologmottagningar.

- PCR för *T. pallidum* utförs på bl a mikrobiologiska laboratoriet i Göteborg

(Bakteriologiska laboratoriet SU, Guldhedsgatan 10 A Sahlgrenska Universitetssjukhuset 413 46 Göteborg). Sårsekret, taget med provtagningspinne skickas i koksalt, buffrat medium eller transportmedel avsett för odling. Om träpinne används ska den ej lämnas kvar i röret. Provet förvaras i kyl fram till omhändertagande. I Göteborg utförs en duplex PCR för *T. pallidum* och *Haemophilus ducreyi*.

◆ *Serologi*

Ospecifika (icke treponemala, lipoidal, reagin) tester:

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin) och WR (Wassermanns reaktion). Positiva utslag i dessa tester förekommer även vid andra infektioner och vid en del autoimmuna sjukdomar som SLE. Vid positiv test måste eventuell syfilisdiagnos verifieras med en specifik treponemal test (vanligen TPPA). Negativ VDRL/RPR/WR utesluter ej sen syfilis. De ospecifika testerna (reagintesterna) är kvantifierbara och används för att bedöma sjukdomsaktivitet och serologiskt svar efter behandling.

Specifika (treponemala) tester: Förutom TPPA (Treponema Pallidum Particle Agglutination test) finns idag ett stort antal nya treponemala syfilistester baserade på definierade epitoper hos *T. pallidum* (Architect, Liaison m fl). För samtliga treponemala tester gäller att antikropps-nivån inte är korrelerad till sjukdomsaktivitet och kan således inte användas för att avläsa serologiskt svar på behandling. Falskt positiv reaktivitet förekommer. TPPA anses vara den mest specifika av de treponemala testerna. Idag används alltmer olika automatiserade treponemala tester för screening av syfilis. Vid positivt utfall i en screeningtest krävs fortsatt utredning med testning för TPPA och VDRL/RPR/WR (med titrering). För säker serodiagnos krävs positivt utfall i två olika typer av syfilistester. Tillgängliga tester för IgM har låg sensitivitet och specificitet.

OBS: Serologin kan vara svårbedömd och det är angeläget att ha tillgång till minst två specifika och en ospecifik titrerad syfilistest.

Neurosyfilis

För neurosyfilis saknas strikta laboratoriediagnostiska kriterier. Diagnosen får baseras på en sammanvägning av olika laboratorietester och ev. klinik. VDRL har hög specificitet i liquor men anges vara positiv i endast 30 – 50 % av fallen. Treponemala antikroppar i liquor kan vara passivt överförda eller bildade inom CNS. Beräkning av kvoten mellan TPPA titern i serum och titern i liquor kan vara vägledande. En TPPA kvot (TPPA titer serum/TPPA titer liquor) < 32 anses tala för neurosyfilis och en kvot > 256 talar emot neurosyfilis. Ökat antal vita blodkroppar, förhöjt totalprotein och IgG-index talar för en aktiv CNS infektion. Negativ TPPA i liquor anses med stor sannolikhet kunna utesluta neurosyfilis.

Icke veneriska treponematoser (yaws, pinta, endemisk syfilis)

Dessa infektioner som fortfarande förekommer inom vissa områden i världen (Asien, Afrika, Syd- och Mellanamerika) kan serologiskt inte skiljas från venerisk syfilis och måste tas i åtanke vid utredning av individer från områden där dessa infektioner förekommer.

Behandling

Alla fall av syfilis ska handläggas av eller i samråd med venereolog. Förstahandspreparat är penicillin. Ingen resistensutveckling har noterats för penicillin men däremot har nedsatt känslighet registrerats för azitromycin och erytromycin. Syfilisinfektionen botas med låga doser av penicillin men det krävs kontinuerlig penicillinemi (bactericid koncentration >0.03 enheter/ml) varför depotpreparat av penicillin (licenspreparat) rekommenderas. För närvarande används Tardocillin (innehåller ett lokalanestetikum, lidocain). Terapisvikt är extremt sällsynt.

Då det inte finns någon markör för utläkning/aktivitet av en latent syfilisinfektion är indikationerna för behandling vida. Vid fall av positiv syfilisserologi (se ovan), om ej säker uppgift angående tidigare behandling föreligger, ges behandling för att utesluta senare aktivering av infektionen.

Primär, sekundär och tidig latent syfilis (= tidig syfilis)

Benzatinpenicillin (Tardocillin) 2.4 milj. enheter im. dag 1 och eventuellt dag 8. Ges som im. injektion 4ml (1.2 milj. enheter) i vardera skinkan. Till gravida kvinnor rekommenderas 2.4 milj. enheter benzatinpenicillin im. dag 1 och dag 8.

Alt: Procainpenicillin 600 000-1.2 milj. enheter im. dagligen i 10 dagar.

Sen latent syfilis och syfilis av okänd duration

Benzatinpenicillin 2.4 milj. enheter im. dag 1, dag 8 och dag 15; alt. procainpenicillin 600 000-1.2 milj. enheter im. dagligen i 15 dagar.

Penicillinallergi §

Doxycyklin 100mg x 2 i 14 dagar vid tidig syfilis och i 28 dagar vid sen syfilis.

Gravid pc-allergisk kvinna

Något fullgott säkert behandlingsalternativ till penicillin finns ej. Med RAST och hudtest bör pc-allergin uteslutas eller bekräftas. Om ej anamnes på anafylaktisk pc-reaktion rekommenderas (under övervakning initialt) ceftriaxon 500mg im. dagligen i 10-15 dagar. Under första trimestern bör man kunna ge doxycyklin enl. dosering ovan. Erytromycin eller azitromycin rekommenderas ej i CDC's guidelines medan i de europeiska guidelines (2008) erytromycin 500mg x 4 i 15 dagar anges som alternativ behandling vid tidig syfilis (bör med tanke på fosterskador dock ej ges under första trimestern). I WHO guidelines från 2003 anges erytromycin 500mg x 4 i 30 dagar som alternativ behandling vid sen latent syfilis. Kliniskt har man dock sett terapivikt hos barnet efter erytromycinbehandling till mamman.

Neurosyfilis (inkl. ögon - och öronsyfilis)

Bensylpenicillin 18-24 milj. enheter (10-14g) /dygn iv. fördelat på upp till 6 doser per dygn (kan även ges som kontinuerlig infusion) i 10-14 dagar och därefter ev.

2.4 milj. benzatinpenicillin im. i engångsdos 3 ggr med 1 veckas intervall, som vid sen latent syfilis. Vid pc-allergi rekommenderas enligt europeiska guidelines (2008) doxycyklin

200mg x 2 i 28 dagar, enligt CDC ceftriaxon 2g im. eller iv. i

10-14 dagar alternativt desensibilisering för pc.

Jarisch - Herxheimer reaktionen

Feberreaktion inom 24 timmar efter inledd behandling.

Vanligast vid tidig syfilis (50-70 %). Klingar av inom 1 dygn. V.b. kan paracetamol ges.

Hoignés syndrom (procainreaktion)

Psykosliknande bild med dödsångest och hallucinationer i samband med injektionen. Kan ses även vid benzatinpenicillin som innehåller lidocain och orsaken är troligen intravasal injektion – viktigt att aspirera när man injicerar. Reaktionen går över på 20-30 min. V. b. kan diazepam ges rektalt eller im.

Uppföljning

Vid behandling av en tidig infektion blir i allmänhet de ospecifika serologiska testerna negativa inom 1-2 år medan de specifika kvarstår positiva i många år, ibland hela livet. Vid behandling av en sen infektion kan serologin kvarstå oförändrad trots att infektionen är adekvat behandlad och utläkt.

Blodprov för serologi (VDRL eller annan titrerad ospecifik syfilistest) rekommenderas efter 1, (3), 6, 12 månader och vid sen syfilis även efter 24 månader. Vid sen syfilis med negativ VDRL/RPR/WR före behandling behövs endast en uppföljande kontroll 1-3 mån efter avslutad behandling. Vid tidig syfilis ska titern gå ner två titersteg inom 6 mån och testen blir i allmänhet negativ inom 2 år. IgM i låg titer kan kvarstå. Om ej förväntat serologiskt svar (titorsänkning) görs lumbalpunktion och eventuellt ny behandling.

Anmälan och smittspårning

Syfilis lyder under smittskyddslagen. Praxis är att smittspårning liksom anmälan görs när syfilisinfektionens ålder understiger 2 år.

Primär syfilis

Undersökning och provtagning av partners bakåt i tiden 3 mån. plus duration av symtom.

Sekundär och tidig latent syfilis

Undersökning och provtagning av sexualpartners senaste 1-2 åren.

Sen syfilis

Provtagning av aktuell partner och när det gäller en kvinna övervägs provtagning av hennes barn.

Partneruppföljning

Uppgifven kontakt ska följas i 4 mån. och vid intag av antibiotika i 6 mån. Ibland (t ex partner i pågående relation) är det lämpligt att ge epidemiologisk behandling (benzatinpenicillin 2.4 milj. enheter im.).

Gravida med positiv syfilisserologi - praktisk handläggning

Behandling. Vid tidig syfilis ges alltid 2.4 milj. enheter bezatinpenicillin im. dag 1 och dag 8. För övrigt ges behandling som till icke-gravid kvinna med motsvarande serologi.

Kvinna som är behandlad och kontrollerad för en syfilisinfektion före aktuell graviditet behöver inte ges ny behandling.

Kopplat till **Herxheimerreaktionen** kan det förekomma prematurt värkarbete och påverkan på barnet vilket gör att det kan vara lämpligt att inleda behandlingen på sjukhus. Denna risk är störst vid tidig syfilis. Vid låga titrar och en infektion som bedöms vara av äldre datum bör man kunna inleda behandlingen polikliniskt efter noggrann information till mamman.

Återbesök och kontroll av serologin 1-2 månader efter avslutad behandling, samt ny serologi ett par veckor före beräknad partus (kan tas på MVC med anhållan om att få kopia på svaren). Efter partus uppföljning av mamman på venereologmottagning medan barnet följes upp via barnklinik i samråd med venereolog.

Remiss ska utfärdas till förlossningsavdelningen (kopia till mamman att ha med till förlossningen). I remissen informeras om

- mammans serologi samt given behandling
- att hon inte är smittsam d.v.s. inga speciella hygien-/infektionsrutiner krävs
- att i samband med partus blodprov (VDRL/RPR/WR, IgM för syfilis, TPPA) ska tas på mamman och på barnet och att man på remissen till Mikrobiologen på barnets syfilisserologi ska anhålla om att kopia på svaret skickas till aktuell barnklinik (helst namn på en för dessa barn ansvarig läkare).
- att **barnläkare som undersöker barnet** vid utskrivningen från kvinnokliniken utfärdar **remiss till barnkliniken** (om möjligt namn på ansvarig läkare) för uppföljning. **På remissen anges** moderns personnummer då det är viktigt att ha tillgång till hennes serologi för att bedöma om eventuellt påvisade syfilisantikroppar hos barnet avspeglar en aktuell infektion eller är passivt överförda.

Kongenital syfilis

Fostret smittas främst genom transplacentär överföring av treponemer. Smittan kan ske under hela graviditeten, men sker sällan före andra trimestern. Risken för överföring är avhängig av syfilisstadiet. Obehandlad tidig syfilisinfektion under graviditet överförs i nästan alla fall till barnet medan vid obehandlad sen syfilis smittorisken anges till ca. 10 %. Om behandling ges före 16:e graviditetsveckan är risken för påverkan på fostret minimal. Penicillin passerar placenta. Eventuell infektion hos fostret botas i allmänhet (97 % utläkning enligt litteraturen) även om behandlingen ges senare i graviditeten.

Infektion hos fostret och barnet

Följande kliniska bilder är beskrivna:

- 1) Sen abort p.g.a. massiv fosterinfektion
- 2) Dödfött fullgånget barn med tecken på generell syfilisinfektion
- 3) Tidig syfilis (före 2 års ålder). Infektionen är utlöst av hematogen spridning av bakterien och symtomen liknar delvis de vid sekundär syfilis hos vuxna. Vid partus har hälften av barnen inga symtom, uppträder vanligen 3:e - 8:e levnadsveckan. Placenta är förstorad. Barnet är ofta underviktigt och för tidigt fött. Hud- och slemhinneförändringar som vid sekundär syfilis men även bullösa förändringar speciellt i handflator och fotsulor. Syfilitisk snuva. Pseudoparalys av en extremitet, osteokondrit och andra skelettförändringar. Hydrops, ikterus, hepatosplenomegali och anemi är vanliga fynd.
- 4) Sen syfilis (efter 2 års ålder). I allmänhet ett barn som smittats *in utero* av en låginfeksiös moder. Barnet föds med latent syfilis och utvecklar senare, ofta efter 5 års ålder, syfilitiska symtom som vid tertiär syfilis. Några av de mest klassiska symtomen är: interstitiell keratit, Hutchinson tänder (övre incisiver breda vid basen och urgröpta i mitten av distala randen) och

dövhet (Hutchinsons triad). Andra manifestationer är periostit, sadelnäsa och symtom från nervsystemet.

Diagnos av eventuell infektion hos det nyfödda barnet

Barnet föds med syfilis IgG antikroppar som överförs från mamman och som försvinner inom loppet av 6-12 månader. Diagnosen av eventuell infektion hos barnet får baseras på en samlad bedömning av barnets klinik och serologi i kombination med infektionsstatus, given behandling och serologi hos mamman. En gravid kvinna som har blivit behandlad under aktuell graviditet och hennes barn skall alltid kontrolleras vid födelsen i samråd med venerolog och barnläkare. Venblod från barnet och mamman undersöks både med specifika och med ospecifika syfilistester (navelsträngsblod medför risk för kontamination med moderns blod). Om *T. pallidum* specifik IgM aktivitet kan påvisas eller om de ospecifika testerna (VDRL, RPR, WR) är två titersteg (fyra gånger) högre hos barnet än hos mamman talar det för att infektionen överförs till barnet. OBS En negativ test för specifikt IgM utesluter *inte* infektion då testen har låg sensitivitet.

A) Barn med säkerställd/sannolik kongenital syfilis (klinik och/eller serologi talande för syfilis)

Provtagning /utredning

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inkl. diff och trombocyter
- Andra tester som kan vara kliniskt indicerade är röntgen långa rörben, hjärt-lungröntgen, leverprover, ultraljud buk (hepatosplenomegali?), ögonundersökning, hjärnstamsaudiometri. Vid vätskande hud-/slemhinnelesioner görs PCR eller mörkfälts- eller faskontrastmikroskopi för att påvisa *T. pallidum*.

Behandling

Bensylpenicillin 100 000 - 150 000 enheter (60-90mg) /kg iv. dagl. Under de första 7 levnadsdagarna 50 000-75 000 enheter (30-45 mg) /kg/dos iv. var 12:e timme och därefter var 8:e timme, total behandlingstid 10-14 dagar. Alt. Procainpenicillin 50 000 enheter/kg im. dagl. i 10-14 dagar.

B) Barn utan kliniska eller serologiska tecken på syfilis vid partus

1. Mamman ej adekvat behandlad eller behandlad < 4 veckor före partus

Provtagning / utredning

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inkl. diff och trombocyter
- Eventuellt röntgen långa rörben och ultraljud buk

Behandling

Bensylpenicillin 100 000 - 150 000 enheter (60-90mg) /kg iv. dagligen. Under de första 7 levnadsdagarna 50 000 - 75 000 enheter (30 -45 mg) /kg/dos iv. var 12:e timme och därefter var 8:e timme, total behandlingstid 10(-14) dagar. Om denna behandling givits kan man avstå från ovanstående provtagning och utredning.

Om lumbalpunktion utförts och liquor är normal finns följande behandlingsalternativ:

Procainpenicillin 50 000 enheter/kg im. dagligen i 10-14 dagar
eller benzatinpenicillin 50 000 enheter/kg im. i engångsdos.

2. Mamman adekvat behandlad under aktuell graviditet > 4 veckor före partus

Uppföljning med blodprov på barnet för syfilisserologi vid 0 (även på mamman vid partus), 1, 3, 6 och eventuellt 12 månaders ålder (eller tills seronegativitet). Om passivt överförda antikroppar blir VDRL/RPR/WR negativa inom 6-8 mån. och TPPA inom 12-18 mån.

Om uppföljning ej är möjlig rekommenderas behandling av barnet direkt vid partus med benzatinpenicillin 50 000 enheter/kg im. i engångsdos.

3. Om mamman adekvat behandlad och kontrollerad för en syfilisinfektion före aktuell graviditet behöver barnet ej följas upp

Uppföljning efter behandling av kongenital syfilis

Hur täta kontrollerna ska vara efter behandling är beroende av klinik och serologi. VDRL/RPR/WR rekommenderas vid 1, 3, 6 och 12 månaders ålder (eller tills seronegativitet). Liquor var 6:e månad tills normalisering skett.

Handläggning av barn (efter nyföddhetsperioden)

T.ex. invandrarbarn med positiv syfilisserologi.

Om det är möjligt inhämtas uppgift om mammans serologi vid partus.

Provtagning / utredning

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inkl. diff och trombocyter
- Utredning utifrån kliniken (ex. rtg. långa rörben, hjärt-lungröntgen, ultraljud buk, ögon-/öronundersökning)

Behandling

Bensylpenicillin 200 000 - 300 000 enheter (120-180mg) /kg iv. dagligen, uppdelat på 4-6 doser. Total behandlingstid 10-14 dagar. Om liquor är normal är alternativ behandling benzatinpenicillin 50 000 E/kg (upp till vuxendos 2.4milj E) im. i engångsdos, 3 injektioner med 1 veckas intervall.

Syfilis och HIV

Serologin är i allmänhet tillförlitlig vid samtidig HIV-infektion. Påtagligt höga titrar av VDRL/RPR/WR har noterats. Vid uttalad immunosuppression kan syfilistesterna vara falskt negativa. Vid klinisk misstanke på syfilis ska om möjligt diagnosen baseras på PCR, mörkfälts- faskontrastmikroskopi och eventuellt histologi. Tidig utveckling av neurosyfilis är vanligare vid samtidig HIV-infektion. Lumbalpunktion rekommenderas om syfilisinfektionen bedöms vara äldre än 1år samt vid neurologiska symtom inklusive syn- och hörselpåverkan. Behandling ges som till ej HIV infekterad patient. Vid kraftigt nedsatt immunförsvar rekommenderas i viss litteratur (men ej i guidelines) att behandling ges som vid neurosyfilis. Serologisk uppföljning är viktig. Långsammare nedgång av antikropps nivåer kan förväntas.