

Kiła - diagnostyka, leczenie i profilaktyka



dr n. med. TOMASZ PNIEWSKI

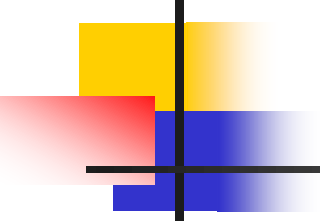
Klinika Dermatologii WUM

Kierownik prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka



DIAGNOSTYKA KIŁY

ROZPOZNANIE KIŁY

- 
- **wywiad**
 - **klinika**
 - **badania dodatkowe**
 - wykrywanie krętków białych
 - wykrywanie przeciwciał
 - **CZAS !!!**

METODY WYKRYWANIA KRĘTKÓW BLADYCH

- **Badanie mikroskopowe w ciemnym polu widzenia ! ! !**
- Identyfikacja *T.pallidum* w utrwalonych preparatach wydzieliny ze zmian chorobowych przy pomocy monoklonalnych przeciwciał znakowanych fluoresceiną
- Badanie PCR – pewne potwierdzenie obecności DNA *T.pallidum*
- Metody histochemiczne (srebrzenie)
- Badania immunohistochemiczne wykazujące obecność krętków w wycinkach ze zmian chorobowych
- Metody w praktyce rzadko stosowane (kiła wrodzona i u HIV+)



WYKRYWANIE ŻYWYCH KRĘTKÓW BLADYCH

- Bezpośrednie badanie mikroskopowe w **ciemnym polu widzenia**
- Wydzielina ze zmian chorobowych w kile wczesnej
- Poszukiwanie *Treponema pallidum*
 - ocena kształtu i sposobu poruszania się
- Metoda **najszybsza** – w gabinecie lekarskim- przed otrzymaniem wyników badań laboratoryjnych
- **Jedyna** metoda w kile surowiczoujemnej

WYKRYWANIE ŻYWYCH KRĘTKÓW BLADYCH

!!!!

- Zmiany wtórnie nadkażone – preparat nie do oceny
- Brak krętków mimo kiłowej etiologii zmian – miejscowe i ogólne stosowanie leków
- Krętki saprofityczne w wydzielinie ze zmian w jamie ustnej i w okolicy odbytu

DIAGNOSTYKA SEROLOGICZNA KIŁY

- Wykrywanie przeciwciał w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym
- 2 typy odczynów w zależności od antygenu
 - 1 odczyny kardiolipinowe**
 - 2 odczyny krętkowe**
- **odczyny jakościowe** wynik: -, +/-, +
- **odczyny ilościowe**
 - bada się kolejne rozcieńczenia surowicy, płynu m-rdz
 - wynik wyrażony **MIANEM** tj. najwyższym rozcieńczeniem dającym dodatni wynik



ODCZYNY KARDIOLIPINOWE

(niekrętkowe, nieswoiste, klasyczne)

- Wykorzystuje się podobieństwo kardiolipiny z wyciągu serca wołowego do lipidów krętka
- Łatwe i szybkie wykonanie
- Niski koszt
- Stosowane w badaniach przesiewowych
- **USR, VDRL** (testy szkiełkowe), **RPR** (test kartonikowy)
- **!!!! Dodatnie i wątpliwe wyniki wymagają weryfikacji odczynami krętkowymi**

USR - Unheated Serum Reagin test



- Test JAKOŚCIOWY
- Antygen kardiolipinowy + przeciwciała = kompleksy
- Ocenia się stopień skłaczkowania
- Wynik - , +/- , + , ++, +++, +++++
- Inaktywacja dopełniacza chlorkiem choliny



VDRL

Venereal Disease Research Laboratory

- Badanie jakościowe i ilościowe
- Inaktywacja dopełniacza przez podgrzanie surowicy 56 st C przez 30 min.
- W metodzie jakościowej odczyt wyniku jak w USR
- W metodzie ilościowej bada się kolejne rozcieńczenia surowicy 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256
- Wynik wyraża się największym rozcieńczeniem (mianem), w którym wystąpił odczyn flokulacyjny
- Metoda jakościowa stosowana w diagnostyce i kontroli po leczeniu



RPR

Rapid Plasma Reagin – card test

- Badanie jakościowe i ilościowe
- Antygen kardiolipinowy znakowany węglem aktywnym – kompleksy ag-ab tworzą widoczne gołym okiem strąty
- Nie inaktywuje się dopełniacza
- W metodzie ilościowej rozcieńczenia jak w VDRL



ODCZYNY KARDIOLIPINOWE WYNIKI NIESWOIŚCIE DODATNIE

- Dodatnie wyniki **bez związku z kiłą**
(testy krążkowe ujemne)
- Efekt stosowania nieswoistego antygenu
- W niskich mianach
- Częściej dotyczą kobiet



ODCZYNY KARDIOLIPINOWE WYNIKI NIESWOIŚCIE DODATNIE

Przewlekłe – powyżej 6 mies

- **Choroby autoimmunologiczne:**
toczeń rumieniowaty, zesp
antyfosfolipidowy, zap tarczycy,
niedokrwistość hemolityczna
- Nowotwory
- Uszkodzenie wątroby
- Narkomania iv
- Wielokrotne transfuzje
- Po 70 roku życia (ok. 10%)

Ostre – do 6 mies

- **Ciąża**
- **Choroby bakteryjne:**
tbc, pneumokokowe zap płuc, zap
wsierdza, płonica, trąd
- **Choroby wirusowe:**
ospa wietrzna, zap wątroby, odra,
mononukleozą zakaźną, wczesny
okres zak HIV
- **Po szczepieniach**
- **U osób odwodnionych**
(podeszły wiek, narkomani)



ODCZYNY KARDIOLIPINOWE WYNIKI FAŁSZYWIE UJEMNE

- **Bardzo rzadko**
- **Pacjenci HIV(+)**
ujemne mogą być odczyny kardiolipinowe i krętkowe
- **Reakcja prozonalna**
 - wyniki ujemne w surowicy nierozcieńczonej,
w kolejnych rozcieńczeniach **wyniki dodatnie**
 - b. duża ilość przeciwciał blokuje reakcję serologiczną



ODCZYNY KRĘTKOWE

- Test immunofluorescencji pośredniej FTA i FTA-ABS
- Test hemaglutynacji - TPHA
- Test unieruchomienia krętków – TPI
- Testy immunoenzymatyczne

FTA

Fluorescent Treponemal Antibody test

- Metoda **immunofluorescencji pośredniej**.
odczyt przy użyciu mikroskopu immunofluorescencyjnego
- Antygen- utrwalone na szkiełku podstawowym **krętki szczepu Nicholisa** (patogenne, pasażowane na jądrach królików)
- Kompleksy ag-ab wykazuje się znakowanymi fluoresceiną ciałami przeciw ludzkim immunoglobulinom
- **Metoda ilościowa**: bada się kolejne rozcieńczenia
 - surowicy 1/150, 1/450, 1/1350,1/16000, 1/32000
 - Płynu mrdz 1/10, 1/50
- Wykrywa się ciała przeciw krętkom bladym, saprofitycznym, innym patogennym
- Wyniki **falszywie dodatnie** w przebiegu innych krętkowic (borelioza), u chorych kardiologicznych



FTA -ABS

Fluorescent **T**reponemal **A**ntibody **ABS**orbption test

- Zmodyfikowany test FTA
- Przeciwciała przeciw antygenom wspólnym dla wszystkich krętków absorbowane są przy użyciu **krętków Reitera**
(krętki blade hodowlane, które utraciły patogenność)
- **Odczyn jakościowy** – wynik +, -

TPHA

Treponema Pallidum Haemagglutination Assay

- **Test hemaglutynacyjny**
- Antygen- rozbite ultradźwiękami krętki blade, opłaszczone na krwinkach czerwonych barana lub indyka
- **Metoda jakościowa**, wynik w zależności od stopnia hemaglutynacji od „-” do „++++”
- **Metoda ilościowa**, rozcieńczenia od 1/80 do 1/3000000
- **Najbardziej czuły test kiłowy**
- Najdłużej utrzymujący się test kiłowy (do końca życia)
- Wyjątkowo !!! Nieswoiście dodatni – rozstrzyga TPI

TPI

Treponema Pallidum Immobilization test

- Odczyn unieruchomienia krętków Nelsona – Mayera
- Wykrywanie immobilizyn
- Wynik określa stopień unieruchomienia krętków
 - dodatni – 81-100% unieruchomionych
 - słabododatni – 51-80%
 - wątpliwy – 21-50%
 - ujemny - do 20%
- Metoda bardzo rzadko stosowana
- Ostateczne rozstrzygnięcie wątpliwych przypadków

METODY IMMUNOENZYMATYCZNE



- Wysoka czułość i swoistość – porównywalna z FTA-ABS i TPHA
- Wykrywanie aktualnego i przebytego zakażenia
- Nie mają zastosowania w diagnostyce kiły nabytej
- Nie mają zastosowania w kontroli po leczeniu
- Zastosowanie w masowych badaniach przesiewowych np. krwiodawców
- W diagnostyce kiły wrodzonej Captia Syphilis IgM



POZYTYWIZACJA ODCZYNÓW SEROLOGICZNYCH

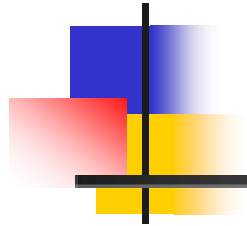
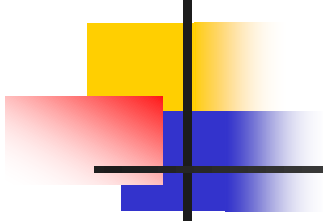
- FTA-ABS, FTA 3-4 tyg po zakażeniu
- o. kardiolipinowe 5-6 tyg
- TPHA 5-8 tyg
- TPI 9-10 tyg

NEGATYWIZACJA ODCZYÓW SEROLOGICZNYCH

- **Szybsza im wcześniej rozpoczęto leczenie**
 - L primaria: VDRL(-) w ciągu roku u 95-100%
 - L secundaria i L latens recens: VDRL(-) w ciągu 2 lat
 - L tarda: b powolny spadek mian, dodatnie wyniki do końca życia
- **Szybsza odczynów nieswoistych**
- **Odczyny krętkowe dodatnie do końca życia**

DIAGNOSTYKA KIŁY WRODZONEJ

- Metody bezpośrednie – krętki w zmianach skórnych
- Badania histopatologiczne – swoiste zmiany w łożysku, pępowinie, narządach wewnętrznych
- Badania serologiczne
 - Dodatnie wyniki VDRL i FTA – biernie przeniesione pciata matki
 - Rozstrzyga stwierdzenie pciał w klasie IgM
Captia Syphilis IgM, IgM FTA-ABS
- Przeciwciała biernie przeniesione zanikają
 - o. Kardiolipinowe do 6 mies
 - o. Krętkowe do 12 mies



Leczenie kiły



Leki stosowane w terapii kiły

- **Penicylina** prokainowa
 benzatynowa
 krystaliczna

stosowana w leczeniu kiły od 1943r (Mahoney)

nie opisano oporności krętków na penicylinę

konieczne utrzymanie stężenia terapeutycznego powyżej 0,03 ug/ml

- Tetracyklina
- Doksycyklina
- Erytromycyna
- Davercin
- Ceftriakson
- Azytromycyna



Leczenie kiły Wytyczne IUSTI / CDC

Rozpoznanie	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu	Leczenie II rzutu przy alergii na penicylinę lub odmowie leczenia parenteralnego
Kiła pierwszego okresu Kiła drugiego okresu wczesna i nawrotowa Kiła utajona wczesna (do 1 roku)	Penicylina benzatynowa /debecylina 2,4 mln j im 1x	Penicylina prokainowa 1,2mln j im 1x dziennie przez 14 dni	doksycyklina 100mg 2x dziennie po przez 14 dni azytromycyna 2g po jednorazowo ceftriakson 1-2g 1x dziennie im lub iv przez 10 dni, przy zaburzeniach krzepnięcia iv lub podskórnie



Leczenie kiły wytyczne IUSTI / CDC

Rozpoznanie	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu	Leczenie II rzutu przy alergii na penicylinę lub odmowie leczenia parenteralnego
Kiła utajona późna Kiła o nieustalonym czasie trwania	Penicylina benzatynowa /debecylina 2,4 mln j im 1x w tyg, 3 iniekcje w dniu 1, 8 i 15	Penicylina prokainowa 1,2mln j im 1x dziennie przez 21 dni	doksycyklina 100mg 2x dziennie po przez 21 dni

Leczenie kiły wytyczne IUSTI / CDC

Rozpoznanie	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu	Leczenie II rzutu przy alergii na penicylinę lub odmowie leczenia parenteralnego
Kiła układu nerwowego, narządu wzroku lub słuchu	Penicylina krystaliczna 18-24mln j dziennie (3-4 mln j iv co 4 godziny lub we wlewie ciągłym) przez 10-14 dni, a następnie penicylina benzatynowa 2,4 mln j im 1x w tygodniu tak aby łączny czas terapii wyniósł 3 tygodnie	penicylina prokainowa 2,4mln j im 1x dziennie plus probenecid 500mg po 4x dziennie przez 14 dni, a następnie penicylina benzatynowa 2,4 mln j im 1x w tygodniu lub penicylina prokainowa 1,2 mln j im 1x dziennie tak aby łączny czas terapii wyniósł 3 tygodnie	ceftriakson 2g dziennie im lub iv przez 10-14 dni

Leczenie kiły wytyczne IUSTI / CDC

Rozpoznanie	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu	Leczenie II rzutu przy alergii na penicylinę lub odmowie leczenia parenteralnego
Kiła u zakażonych HIV	Zgodnie z rozpoznaniem	Zgodnie z rozpoznaniem	Zgodnie z rozpoznaniem
Kiła u ciężarnej	Zgodnie z rozpoznaniem	Zgodnie z rozpoznaniem	
Partnerzy leczonych z powodu kiły wczesnej	CDC Leczenie profilaktyczne kiły wczesnej EU obserwacja kliniczna i serologiczna 0, po 6 tyg i po 3 mies. ew leczenie profilaktyczne np. ciężarnych	Penicylina prokainowa 1,2mln j im 1x dziennie przez 10 dni	doksycyklina 100mg 2x dziennie po przez 14 dni azytromycyna 2g po jednorazowo ceftriakson 1-2g 1x dziennie im lub iv przez 10 dni, przy zaburzeniach krzepnięcia iv lub podskórnice

2020 Wytyczne IUSTI / CDC

POZPOZNIANIE	LECZENIE		
	I RZUTU	II RZUTU	ALTERNATYWA
KIŁA WCZESNA	Penicylina benzatynowa 2 400 000 j. i.m. 1x	Penicylina prokainowa 600 000 j./d i.m. 10-14 dni	Doksycyklina 200 mg/d 14 dni Ceftriaxon 1.0 g/d i.v. 10 dni
KIŁA PÓŹNA	Penicylina benzatynowa 2 400 000 j. i.m. 3x w odstępie tygodnia	Penicylina prokainowa 600 000 j./d i.m. 17-21 dni	Doksycyklina 200 mg/d 21-28 dni
KIŁA OUN	Penicylina krystaliczna 18-24 mln j./d i.v. 10-14 dni	Ceftriaxon 1-2 g/d i.v. 10-14 dni	Penicylina prokainowa 1.2-2.4 mln j. i.m. + Probenecid 4x500mg/d p.o. 10-14 dni
KIŁA W CIAŻY (wczesna)	Penicylina benzatynowa 2 400 000 j. i.m	Penicylina prokainowa 600 000 j./d i.m. 10-14 dni	Desensytyzacja

Kontrola po leczeniu 1., 3., co 6 m-c aż do negatywizacji odczynu niekrętkowego lub osiągnięcia niskiego miana (1/4 lub mniej), które utrzymuje się przez rok



KONTROLA PO LECZENIU KIŁY

- kiła I okresu - 1, 3, 6, 9, 12 miesięcy po leczeniu
- kiła II okresu - 1, 3, 6, 9, 12, 18 i 24
- kiła wczesna utajona - 1, 3, 6, 9, 12, 18 i 24

- kiła późna - kontrola planowana indywidualnie, początkowo co 3 potem co 6 miesięcy

- kontrola po leczeniu profilaktycznym - 3 miesiące po zakończeniu leczenia



Odczyn Jarischa-Herxheimera-Łukasiewicza

- ↑ciepłoty ciała do 39-42 C +/- zaostrenie zmian skórnych
- po pierwszej dawce leku przeciwkrećkowego
- 6-8 godzin po penicylinie
- 18-24 godzin po lekach doustnych
- gł. u pacjentów z kiłą wczesną

- wynik rozpadu krętków i uwolnienia antygenów,
- działanie czynników pyrogennych uwalnianych przez leukocyty fagocytujące krętki



Objawy niepożądane w czasie leczenia kiły

- Wstrząs anafilaktyczny
- **Reakcja pseudoanafilaktyczna – zespół Hoigne**
związana z powstaniem zatorów z procainy w naczyniach mikrokrążenia OUN
objawy w trakcie podawania leku lub tuż po
trwa kilka- kilkanaście minut
ew. relanium 10mg im
nie ma przeciwwskazań do kontynuowania terapii penicyliną
- **Paradoks terapeutyczny** – gwałtowne niszczenie ziarniny kiłowej i bliznowacenie w czasie gojenia
nasilenie obj. neurologicznych, psychotycznych, niewydolności krążenia
kortykosteroidy zmniejszają ryzyko kiła OUN i ukł sercowo-naczyniowego