

## SIFILISUL CONGENITAL - GHID DE MANAGEMENT

**Dan Ionescu, Gabriel Ionescu, Adrian Bancescu**  
**INCDMI “Cantacuzino”, UMF “Carol Davila”**

### INTRODUCERE

Sifilisul continua sa aiba un impact semnificativ asupra sanatatii publice, peste tot in lume si in acest cadru, sifilisul congenital ramane o cauza importanta de morbiditate si chiar mortalitate fetala si neonatala.

Obstacolul major care franeaza activitatea preventiva este incapacitatea sistemului de supraveghere de a identifica femeile infectate, deoarece grupurile de risc din care fac parte (adolescente, necasatorite, prostituate, consumatoare de droguri) sunt greu accesibile pentru depistare si tratament.

Totodata, cu toata expertiza actuala, diagnosticul sifilisului congenital este ingreunat si de alti factori precum:

- -eludarea frecventa a semnelor clinice, in conditiile necunoasterii antecedentelor
- materne
- -dificultatea identificarii noilor nascuti cu siflis congenital asimptomatic, nascuti de
- mame infectate, seronegative
- -subtilitatile tehnice de evidentiere a T.pallidum in probele biologice
- -greutatea interpretarii testelor serologice in conditiile transferului transplacentar de anticorpi materni
- -lipsa de comunicare clinician – laborator, in ambele sensuri.

### CONSIDERATII GENERALE

**Sifilisul** este o infectie contagioasa sistemica produsa de **Treponema pallidum**, omul fiind singura gazda naturala.

Agentul infectios este achizitionat de obicei in cursul activitatii sexuale, prin contactul cu leziunile sifilitice mucoase sau cutanate deschise.

Mai rar, infectia poate fi transmisa si prin contactul ne-sexual, cu leziunile infectioase de sifilis sau prin expunere la fluide biologice.

**Gravidele infectate cu T.pallidum pot transmite infectia fatului pe cale transplacentara.**

#### **Agentul patogen.**

Exista patru specii patogene pentru om in cadrul genului Treponema:

- **T.pallidum, subspecia pallidum**, agentul etiologic al sifilisului venerian
- T.pallidum, subspecia endemicum, agentul etiologic al sifilisului nevenerian
- T.pallidum, subspecia pertenuae, agentul etiologic al pianului
- T.carateum, agentul etiologic al pinteii

Ultimele trei specii nu circula pe teritoriul national, fiind endemice in zone tropicale. Desi tablourile clinice sunt diferite, cele patru specii sunt identice din punct de vedere morfologic, antigenic, biochimic si genomic(secventiere ADN).

Testele serologice pentru sifilis sunt uniform reactive si pentru celelalte trei afectiuni.

Niciuna din cele patru specii nu este cultivabila.

### **Atribute de patogenitate.**

T.pallidum posedă receptori pentru fibronectina intra- și extravasculară, care-i mediază aderența la pereții interni sau externi ai vaselor. Odată aderate, ajutorul unor enzime de tip mucopolizaharidază și hialuronidază, situate mai ales la extremități, pot disemina din sectorul tisular în cel vascular și invers.

T.pallidum manifestă tropism maxim pentru țesuturile bogate în colagen, unde se multiplică cu predilecție, producând distrugerii celulare prin acțiunea directă a porinelor și enzimelor de tip hemolizine sau prin patrundere activă intracelulară.

În sifilisul dobândit sau congenital, leziunile histologice fundamentale, sunt **vasculita** și consecințele ei, **necroza și fibroza**.

### **Atribute de evitare a mecanismelor imune.**

T.pallidum posedă un înveliș suplimentar fosfolipidic, cu o densitate mică de proteine imunogene, care, la nevoie, pot fi internalizate, devenind greu de recunoscut de către sistemul imun.

Microcapsula polizaharidică, acoperită și ea cu macromoleculă achiziționate din plasma umană, îi asigură suficient timp pentru multiplicare, diseminare în țesuturi profunde, organe capsulate și localizare intracelulară (celule epiteliale, macrofage, plasmocite).

Sub acțiunea factorilor presori imuni, T.pallidum se poate transforma în sferoplasti închistați, care devin insensibili și la tratamentul penicilinic.

**Imunitatea**, de tip umoral și celular, se instalează destul de lent și este eficientă atât timp cât agentul patogen persistă în organism, cu stimulare antigenică continuă : imunitate de tip premunitie.

Anticorpilor nu opresc evoluția infecției, fiind martori imuni. Sunt foarte utili în diagnostic.

## EVOLUTIA NATURALA A SIFILISULUI NETRATAT

### SIFILISUL RECENT

T.pallidum persistă ca o infecție cronică și progresează în stadii succesive.

Stadiile inițiale de infecție, apărute în urma expunerii sexuale sau ne-sexuale la o leziune, cunoscute ca sifilis primar, secundar, latent recent, sunt numite împreună **sifilis recent**.

**Sifilisul primar** este definit prin apariția și rezoluția spontană a unei sau mai multor ulceratii (sancru) la locul infecției. Treponemele pot disemina în tot corpul în decurs de ore, după contactul inițial cu acestea. Totuși, multiplicarea lor preferențială se produce la locul de intrare. Sancrul apare în general la trei săptămâni de la infecție, perioada de incubare fiind de 10-90 zile. Leziunea primară dispare în 1-5 săptămâni. Adenopatia regională este prezentă.

Anticorpilor umorali, detectabili cu testele serologice standard, netreponemice și treponemice, apar în 1-3 săptămâni de la formarea sancrului.

În **stadiul secundar**, treponemele au invadat toate organele și virtual toate fluidele.

În general, simptome nespecifice ( febră, artralgii, cefalee, anorexie) apar la 1-5 săptămâni de la cicatrizarea leziunii primare. Cele mai caracteristice semne ale sifilisului secundar sunt: erupția generalizată, placile mucoase, condiloma lata, afectare renală (depunere de complexe imune), afectare hepatică, semne de infecție meningeală, alopecie insulară.

Aceste manifestări pot dispărea spontan în 2-6 săptămâni, dar se produc recaderi în primii 4 ani de infecție, în lipsa tratamentului.

În stadiul secundar, toate testele serologice pentru sifilis sunt pozitive și treponemele pot fi găsite în leziuni prin examinare microscopică directă.

Stadiul **latent recent** (cu durată mai mică de 1 an) este asimptomatic, dar se poate

produce o recadere in stadiul secundar .

In stadiul latent recent testele serologice sunt pozitive, dar reactivitatea celor netreponemice descreste odata cu cresterea latentei.

## SIFILISUL LATENT TARDIV

Deoarece leziunile, in general, nu sunt prezente **dupa primul an** de evolutie, boala nu mai este considerata infectioasa in acest stadiu. Totusi, in cursul sarcinii, T.pallidum poate fi transmisa fatului pana la 4 ani de la infectia initiala, dar cu frecventa scazuta.

Manifestari clinice de sifilis latent tardiv apar la aproximativ o treime dintre cazurile netratate. In majoritatea cazurilor, simptomele apar la 10-20 ani de la infectia initiala.

Desi rar, simptomatologia apare mai devreme la cei coinfectati cu HIV.

Exista trei forme de sifilis latent tardiv: gomatos, cardiovascular si nervos.

**Sifilisul gomatos**(numit si benign) apare in 16% dintre cazurile netratate in 2-40 ani de la infectia initiala. Gomele seamana cu granuloamele tuberculoase si pot fi localizate in cutanat, osos, in viscere, muschi, ochi. Au aspect inflamator, fiind sarace in treponeme. Sunt rezultatul hipersensibilitatii la antigenele treponemelor, ramase in focare de lunga durata.

**Sifilisul cardiovascular** se produce in 10% din cazurile netratate. Aparent, treponemele sosite via limfatice, se localizeaza si se multiplica preferential in aorta proximala, producand endarterita, care se poate extinde si la emergenta coronarelor.

Procesul inflamator poate dura ani, afectand toate cele trei straturi ale peretelui aortic, cu depunere de aterom si in final producerea insuficientei aortice sau anevrismului.

In perioada pre-antibiotica, **Neurosifilisul** aparea in 6,5% din cazuri. Leziunile SNC sunt produse deasemenea prin multiplicarea locala a treponemelor.

Desi manifestarile neurologice ale sifilisului(ex. meningita sifilitica) pot apare in stadiul secundar, neurosifilisul este de obicei o complicatie a stadiului latent tardiv, chiar si la 2 ani dela infectia initiala. Toate formele clinice de neurosifilis au in comun meningita cronica cu leziuni vasculare sau parenchimotoase cerebrale si ale maduvei spinarii.

In meningita sifilitica acuta, ependimita si endarterita produc tromboza, ocluzie vasculara si ependimara, cu infarct cerebral si hidrocefalie.

In paralizia generala, apare atrofia cerebrala(in special fronto-temporala), cu demielinizare si meningita cronica si ependimita granulara. Treponemele pot fi detectate in parenchimul cerebral si LCR prin microscopie fluorescenta, coloratie argintica sau PCR.

Semnele si simptomele neurosifilisului apar dupa ani de infectie subclinica, asimptomatica a SNC. Neurosifilisul asimptomatic poate fi diagnosticat prin investigarea LCR la o persoana cu serologie pozitiva si care nu a urmat niciun tratament.

## SIFILISUL CONGENITAL

Placenta functioneaza ca o bariera eficienta la infectia fetala. In multe cazuri infectia se limiteaza la placenta si fatul nu este infectat, dar este afectat de inflamatia acesteia. Treponemele ajung in vilii placentari, producand vilita si vasculita, cu tromboza capilarelor vililor si vaselor mai mari. Vilii isi pierd functia nutritiva si respiratorie si, in functie de extinderea vilitei, apar diferite grade de incetinire a cresterii fetale.

Din capilarele vililor, treponemele pot intra in sangele fetal in mod direct, prin contiguitate, sau transportate de celulele materne infectate.

Epiteliul trofoblastic, ca bariera fizica si capacitatea fagocitara a celulelor Hofbauer sunt factori placentari, care se opun intr-o anumita masura transferarii infectiei.

Teoretic, infectia fetala poate avea loc oricand in timpul gestatiei, frecventa ei crescand pe masura ce sarcina progresa. Identificarea treponemelor in tesuturile fetale si lichidul amniotic in saptamana 9-10 de sarcina, demonstreaza ca infectia se poate produce mult mai

devreme decat se credea, dar semnele clinice de afectare fetala apar odata ce sistemul imun fetal incepe sa raspunda la invazia treponemica, adica in jurul a 18 saptamani de sarcina.

In sifilisul congenital, stadiul primar nu apare, deoarece treponemele intra direct din circulatia materna in circulatia fetala. Funisita necrotica poate sa fie sau nu prezenta.

Treponemele, sau efectele lor, sunt detectabile in placenta si aproape in toate tesuturile noului nascut.

Semnele clinice de **Sifilis congenital recent** (primii 2 ani), analoge celor din sifilisul secundar al adultului, includ hepatosplenomegalia, leziuni cutanate, osteocondrita, rinita. Leziunile contin concentratii mari de treponeme, fiind infectioase.

Nasterea de copii morti este curenta la mamele cu sifilis recent, probabil datorita infectiei masive a fatului. Deasemenea decesul neonatal este destul de frecvent.

Majoritatea copiilor intra in perioada mai extinsa de **Sifilis congenital tardiv** (dincolo de 2 ani), analoga stadiului de sifilis latent tardiv al adultului. Odata intrati in latentă, copiii cu sifilis congenital nu mai sunt considerati infectiosi. Acest stadiu este caracterizat prin stigmatе constand in malformatii produse de infectia tesuturilor in dezvoltare: keratita interstitiala, triada Hutchinson, deformatii osteo-articulare, perforatia palatului dur, atrofie optica.

## DIAGNOSTICUL DE LABORATOR IN SIFILIS

Diagnosticul de laborator utilizeaza doua categorii de teste:

- **teste pentru detectia T.pallidum sau componentelor acesteia:**
  - vizualizarea directa prin **microscopie** cu fond intunecat si microscopie imunofluorescenta in exsudate din leziuni accesibile sau lichid amniotic
  - detectarea treponemelor prin coloratii speciale pe sectiuni tisulare din placenta sau cordon ombilical. Daca se adauga si ex.histopatologic, creste considerabil probabilitatea diagnosticarii sifilisului congenital (vilita, funisita).
  - amplificarea acizilor nucleici treponemici (**PCR**): genele care codifica pentru antigenele de suprafata de 39 si 47 kDa sau gena care codifica pentru o portiune din 16S rRNA. Aplicata pe secretii din leziuni, pe sange sau LCR, au o sensibilitate si specificitate de 91% si respectiv 99%.

**Vizualizarea microscopica a treponemelor**, indiferent de localizare, reprezinta un diagnostic de certitudine fie la gravida (leziune deschisa), la fat (lichid amniotic) sau la noul nascut (leziuni accesibile, secretie nazala, LCR). Dar imposibilitatea evidentierii treponemelor nu exclude diagnosticul de sifilis. In acest caz este indicat un test PCR cu sensibilitate mare si care poate detecta si un numar minim de trepone

- **teste serologice pentru detectarea anticorpilor IgG si IgM:**
  - cardiolipinice** (anticorpi antilipoidici): testele **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory) si **RPR** (Rapid Plasma Reagin).

**-treponemice**( anticorpi antitreponemici): testele **TPHA**(Treponema Pallidum Hemagglutination) ,**FTA-Abs**(Fluorescent Treponemal Antibody with Absorption), **ELISA-Captia-IgM**, **Western Blotting- IgM**.

In practica de rutina, diagnosticul sifilisului dobandit, inclusiv al gravidelor, se face cu ajutorul testelor serologice, deoarece majoritatea pacientilor sunt asimptomatici. Deasemenea, serologia copilului, alaturi de cea a mamei, la care se adauga ex.fizic, radiologic al oaselor lungi si LCR ale copilului, stau la baza diagnosticului sifilisului congenital.

**VDRL/RPR** pot fi executate si semicantitativ(dilutii binare de ser), fiind utile in aprecierea gradului de evolutivitate al infectiei si rapunsului la tratament. Se pozitiveaza in saptamana a treia de la infectia initiala. O crestere de 4 ori a titrului indica o infectie evolutiva, iar o scadere de cel putin 4 ori a titrului semnifica o terapie eficienta. Dupa un tratament adecvat, in 6-12 luni ajung la un titru mic sau se negativeaza. Unele persoane raman pozitive la un titru mic, indefinit, cu tot tratamentul adecvat. Sunt considerate "serorezistente" si neinfectante. Un titru VDRL/RPR la nou nascut de cel putin 4 ori mai mare ca al mamei, semnifica cu mare probabilitate sifilis congenital.

**VDRL** este singurul test acreditat pentru testarea LCR, avand valoare diagnostica pentru neurosifilis, in conditiile in care serul este pozitiv.

Ocazional, testele cardiolipinice pot produce reactii fals pozitive acute(cu durata mai mica de 6 luni) ca in viroze eruptive, hepatita acuta, pneumonie, vaccinari recent si reactii fals pozitive cronice, ca in tuberculoza, lepra, borrelioza Lyme, infectia cu HIV, colagenoze, varstnici, cu durata nedeterminata.

De remarcat ca in sarcina normala pot apare reactii fals pozitive, la titru mic, care dispar dupa nastere.

**TPHA si FTA-Abs** sunt testele treponemice uzuale, cu sensibilitate si specificitate inalte si care se pozitiveaza in prima si a doua saptamana de la infectia initiala. Sunt utilizate pentru confirmarea rezultatelor pozitive la testele cardiolipinice.

Rezultatul lor fiind putin afectat de terapia adecvata stadiului, nu sunt utile pentru aprecierea eficacitatii acesteia.

IgG maternelle antitreponemice transferate fetal pot persista la copil pana la 12 luni, astfel ca testele treponemice nu sunt utile decat in diagnosticul sifilisului congenital mai vechi de 12-18 luni.

Deoarece **IgM antitreponemice** maternelle nu traverseaza placenta, detectarea lor in circulatia fetala sau la noul nascut indica un raspuns imun la propria infectie.

Desi nu este inca standardizat, testul **ELISA-Captia Syphilis M** a intrat in uzul curent, fiind indicat numai pentru diagnosticul sifilisului congenital, cu o sensibilitate de 88% si o specificitate de 100%. Are marele avantaj ca interferenta IgG maternelle si a factorului reumatoid(IgM anti anti IgG maternelle) sunt eliminate, fiind evitate multe rezultate fals pozitive sau fals negative.

Testul **Western Blot IgM**, care detecteaza anticorpi fata de cateva antigene treponemice imunodominante cu greutate moleculare de 47 kDa, 44.5 kDa, 24 kDa, 17 kDa si 15.5 kDa, desi nestandardizat inca, manifesta o sensibilitate si o specificitate de 98-99% si respectiv 100%. Un Blot-IgM pozitiv la un nou nascut este predictiv si pentru afectarea SNC.

## TESTAREA LCR

Infectia SNC este definita prin modificari ale LCR ce constau in pozitivitate la VDRL, pleocitoza, cresterea proteinozahiei.

La noul nascut, valori ridicate ale leucocitelor si proteinozahiei sunt considerate cele peste 25 celule/mm<sup>3</sup> si respectiv 150 mg/dL.

La copii mai mari de o luna, pleocitoza este definita ca fiind mai mare de 5 celule/mm<sup>3</sup> si proteinozahia mai mare de 40 mg/dL.

Deoarece LCR neonatal poate contine numeroase eritrocite ca rezultat al traumatismului punctiei lombare, valorile se ajusteaza dupa formula:

Nr. ajustat celule = nr.actual leucocite - (nr. eritrocite/500)

Nr.mg ajustat proteine = valoare mg actuala - (nr.eritrocite/1000)

Prezenta eritrocitelor in LCR poate produce reactii fals pozitive la VDRL.

Este deasemenea posibil ca un VDRL pozitiv in LCR sa fie produs de IgG matrne transferate transplacentar, aceste putand trece din serul nou nascutului in LCR.

Oricum, asocierea unui VDRL pozitiv, pleocitoza si continut proteic ridicat indica necesitatea instituirii tratamentului pentru infectia SNC.

O serie de studii arata ca intre 41 si 60% dintre nou nascutii si copiii cu semne clinice , radiologice sau modificari de laborator au prezentat afectarea SNC.

Deasemenea au fost izolate treponeme din LCR cu valori normle de la copii infectati.

Acasta arata ca invazia SNC este comuna pentru copii infectati si ca odata ce clinica, laboratorul, sau examenul radiologic orienteaza diagnosticul spre sifilis, terapia pentru sifilisul nervos trebuie instituita cat mai rapid.

## EVALUARE SI TRATAMENT

Decizia evaluarii si tratarii nou nascutului pentru sifilis congenital se bazeaza pe datele clinice, de laborator, radiologice si epidemiologice. Evaluarea include si tabloul serologic matern. Daca mama a fost tratata, este necesara si aprecierea corectitudinii tratamentului. Toti nou nascutii cu mame pozitive la testele netreponemice si treponemice trebuie testati VDRL/RPR semicantitativ (dilatii binare). Unele mame cu sifilis in antecedente, au fost tratate corect, dar au ramas seropozitive si in consecinta si nou nascutii vor fi seropozitivi. Serodiagnosticul sifilisului congenital este complicat prin transferal transplacentar al anticorpilor IgG antilipoidici si antitreponemici materni care nu se deosebesc de cei ai nou nascutului. Acest transfer de anticorpi face dificila interpretarea serologiei la nou nascut si prezenta infectiei nu poate fi precizata.

Instituirea tratamentului se bazeaza in general pe:

- 1) identificarea infectiei treponemice la mama,
- 2) existenta si corectitudinea tratamentului mamei,
- 3) prezenta tabloului clinic, de laborator, radiologic, de sifilis la copil,
- 4) compararea titrului VDRL/RPR matern, la nastere, cu cel al nou nascutului, folosind de preferinta acelasi test, aceeasi trusa de reactivi si acelasi laborator.

Daca un nou nascut prezinta semne clinice sugerand sifilis congenital, dar mama este VDRL/RPR negativa, atunci diagnosticul de sifilis congenital este exclus si trebuie investigat alt agent etiologic infectios ca Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii.

Daca mama este pozitiva la ambele teste, cardiolipinic si treponemic, atunci infectia materna este confirmata.

Daca testul treponemic este negativ, este vorba de reactie fals pozitiva.

Testarea tuturor gravidelor cu sifilis pentru coinfectia cu HIV este necesara, desi evaluarea si tratamentul copiilor nascuti din mame coinfectate nu sufera modificari.

Toti copii nascuti din mame seropozitive la testele cardiolipinice si treponemice trebuie evaluati VDRL/RPR semicantitative. Testarea se face pe serul venos si nu pe cel din cordonul ombilical, care poate conduce la rezultate fals pozitive, datorita contaminarii cu sangele matern sau coloidul mucopolizaharidic ombilical ( Wharton).

Nu este necesara testarea nou nascutului cu un test treponemic.

Desi un test pentru determinarea IgM antitreponemice la nou nascut nu este inca standardizat si fundamentat suficient, totusi unele truse comerciale tip ELISA CAPTIA-IgM sunt de un folos real in elucidarea anumitor cazuri.

Toti copiii din mame seropozitive pentru sifilis trebuie examinati cu atentie pentru evidenta sifilisului congenital. (ex.: hidrops neimun, icter, hepato-spleno-megalie, rinita, eruptie palmoplantara, pseudoparalizia unor extremitati). Examenul histopatologic al placentei sau cordonului ombilical, examenul microscopic pe fond intunecat si imunoflorescent al leziunilor suspecte sau fluidelor biologice aduc informatii foarte utile diagnosticului de certitudine. Pentru sifilisul congenital exista cateva scenarii ce trebuie luate in considerare pentru evaluarea si tratamentul nou nascutului si copilului.

### **1. Nou nascut cu infectie dovedita sau foarte probabila**

Sunt nou nascutii simptomatici care prezinta:

- semne clinice compatibile cu sifilisul congenital;
- titru VDRL/RPR mai mare decat titrul mamei (absenta unui titru de patru ori sau mai mare nu exclude sifilisul congenital) sau
- ex.microscopic pe fond intunecat (sau imunoflorescent) pentru fluide biologice, leziune, tesut, pozitiv

Evaluarea acestor copii consta in:

- Hemograma completa inclusiv trombocite (anemie, trombocitopenie)
- Examinare LCR pentru VDRL, celularitate, proteinorahie. Valorile celularitatii si proteinorahiei variaza cu varsta gestationala si sunt mai mari la nou nascutii prematuri. Valori de 25 celule / mm<sup>3</sup> si 150 mg/dL proteine sunt considerate normale in perioada neonatala (1 luna). Dupa 1 luna valorile normale sunt considerate 5 celule / mm<sup>3</sup> si 40 mg/dL proteine. Examenul LCR este important, deoarece aproape jumatate din copiii simptomatici prezinta invazia SNC (PCR, inoculare animal: pozitive) si tabloul biologic al LCR este util pentru stabilirea gradului de afectare al SNC.
- Alte examene, in functie de tabloul clinic: examen radiologic al oaselor lungi, toracelui, teste functionale hepatice, ecografie craniana, examen oftalmologic si audiologic . Examenul radiologic al oaselor lungi este necesar mai ales daca exista semne clinice de fractura sau pseudoparalizia unei extremitati.

#### Tratamentul recomandat

- Penicilina G cristalina 100.000 – 150.000ui/kg/zi administrate sub forma a 50.000 ui/kg/doza i.v. la 12 ore in primele 7 zile de viata si la 8 ore pana la un total de 10 – 14 zile (10 zile CDC, 10 – 14 zile Ministerul Sanatatii) sau
- Procain penicilina G 50.000 ui/kg/doza unica i.m. zilnic timp de 10 – 14 zile.

Daca tratamentul a fost intrerupt mai mult de 1 zi, intreaga schema de administrare va fi reluata de la capat. Ori de cate ori este posibil, un regim de 10 zile de penicilina G cristalina este de preferat oricarui alt tratament antibiotic. Nu exista suficiente date pentru fundamentarea utilizarii ampicilinei sau ceftriaxonei. Copii cu presupusa alergie la penicilina trebuie desensibilizati si tratati cu penicilina.

## **2. Nou nascutii cu examen fizic normal (asimptomatici), cu titru VDRL/RPR egal sau mai mic de 4 ori ca al mamei.**

- Mama nu a fost tratata, tratata incorrect sau nu exista dovada unui tratament.
- Mama a fost tratata cu alt antibiotic decat penicilina(eritromicina) si in acest caz mama este considerata ca netratata.
- Mama a fost tratata cu mai putin de 4 saptamani inainte de nastere.

Evaluarea acestor copii consta in:

- Examen LCR: VDRL, celule, proteine
- Hemograma completa (inclusiv trombocite)
- Examen radiologic oase lungi.

Evaluarea completa nu este necesara daca se aplica tratamentul parenteral de 10 – 14 zile. Totusi aceasta evaluare este utila pentru documentarea unui LCR cu valori anormale ce impun urmarire atenta, iar hemograma si examenul radiologic contribuie la stabilirea diagnosticului de sifilis congenital. Daca se administreaza o singura doza de benzatin penicilina G atunci se impune evaluarea completa, care trebuie sa releveze valori normale si este obligatorie urmarirea ulterioara.

Daca evaluarea nu este efectuata sau evidentiaza ceva anormal sau examenul LCR nu este interpretabil, datorita contaminarii cu sange, atunci se impune tratamentul de 10 – 14 zile cu penicilina.

Daca nou nascutul este VDRL/RPR negativ si probabilitatea infectiei este mica, evaluarea nu este necesara, dar se aplica tratamentul cu o singura doza i.m. de benzatin penicilina G 50.000 ui/kg, pentru un posibil sifilis in incubatie, dupa care se continua cu urmarire serologica.

### Tratamentul recomandat

- Penicilina cristalina G 100.000 – 150.000 ui/kg/zi administrat sub forma a 50.000 ui/kg/doza i.v. la 12 ore primele 7 zile de viata si apoi la 8 ore pana la un total de 10 – 14 zile.
- Procain penicilina G 50.000 ui/kg/doza unica i.m. zilnic timp de 10- 14 zile.
- Benzatin penicilina G 50.000 ui/kg/doza unica i.m.

Unii specialisti recomanda cura parenterala de 10 zile in cazul nou nascutului din mama cu sifilis recent la nastere, netratat.

## **3. Nou nascuti cu examen fizic normal, cu titru VDRL/RPR egal sau mai mic de 4 ori ca al mamei.**

- Mama a fost tratata in timpul sarcinii corespunzator stadiului infectiei si tratamentul a fost administrat cu mai mult de patru saptamani antepartum.
- Mama nu are evidenta de recadere sau reinfectie.

Evaluarea nu este necesara

### Tratamentul recomandat

- Benzatin penicilina G 50.000 ui/kg/doza unica i.m.

In cazul mamelor la care titrul VDRL/RPR scade de patru ori dupa tratamentul adecvat sifilisului recent sau ramane stabil sau coborat in cazul sifilisului latent, nu este necesar tratamentul, dar este obligatorie urmarirea serologica a copilului.



#### **4. Nou nascuti cu examen fizic normal, cu titru VDRL/RPR egal sau mai mic de patru ori ca cel al mamei.**

- Tratamentul mamei a fost adecvat inainte de sarcina.
- Titrul VDRL/RPR al mamei ramane jos si stabil inainte si in timpul sarcinii precum si la nastere (VDRL < 1/2 , RPR < 1/4 ).

Evaluarea nu este necesara.

##### Tratament recomandat

Nu este necesar tratamentul.

Daca urmarirea serologica nu este posibila, atunci se va administra o singura doza de 50.000 ui/kg i.m. de benzatin penicilina G.

#### **5. Evaluarea si tratamentul copiilor trecuti de perioada neonatala**

In cazul copiilor care sunt identificati cu serologie pozitiva dupa perioada neonatala (mai mari de 1 luna) sunt necesare datele clinico-epidemiologice si serologice ale mamei, pentru a diagnostica un sifilis congenital sau un sifilis dobandit (abuzare).

Evaluarea consta in:

Hemograma completa.

Examen LCR: VDRL, celule, proteinorahie.

Serologie HIV.

Alte examene cerute de tabloul clinic (examen radiologic oase lungi, torace, teste functionale hepatice, ecografie abdominala, examen oftalmologic, audiometrie).

##### Tratament recomandat

Penicilina cristalina G 200.000 – 300.000 ui/kg/zi i.v. administrate sub forma de 50.000 ui/kg/doza la 4-6 ore timp de 10 zile.

In cazul in care copilul este asimptomatic, ex. LCR este normal, iar testul VDRL/RPR negativ, se recomanda tratamentul cu benzatin penicilina 50.000 ui/kg i.m. in doza saptamanala, timp de trei saptamani.

Orice copil suspectat de sifilis congenital cu afectare neurologica trebuie tratat cu penicilina G i.v. 10 zile, urmat de o singura doza de benzatinpenicilina G 50.000 ui/kg.

#### **MONITORIZAREA COPIILOR CU SIFILIS CONGENITAL**

Toti copii seropozitivi sau cei ai caror mame au fost seropozitive la nastere trebuie supravegheati clinic si serologic cu VDRL/RPR la fiecare 2-3 luni, pana cand titrul scade de cel putin patru ori sau se negativeaza.

Titrul VDRL/RPR trebuie sa scada la varsta de trei luni si sa se negativeze la sase luni, daca copilul nu a fost infectat (transfer pasiv de la mama) sau a fost infectat si tratat adecvat.

Raspunsul serologic dupa tratament este mai lent la cei tratati dupa perioada neonatala.

Daca titrul este stabil sau creste dupa varsta de 6-12 luni, copilul trebuie reevaluat (ex.: examen LCR) si tratat cu penicilina G i.v. 10 zile.

Testele treponemice nu sunt utile pentru evaluarea raspunsului la tratament, deoarece raman pozitive chiar in conditiile unei terapii efective. Anticorpilor antitreponemici mosteniti, transferati pasiv, pot persista pana la varsta de 15 luni. Un test treponemic pozitiv dupa varsta de 18 luni, cand au fost pierduti toti anticorpilor materni, confirma diagnosticul de sifilis congenital. Daca VDRL/RPR este pozitiv la varsta de 18 luni copilul trebuie reevaluat complet si tratat pentru sifilis congenital.

Copii cu valori initiale anormale ale LCR trebuie examinati complet.

Daca examenul LCR arata valori anormale, atunci punctia lombara trebuie repetata la fiecare sase luni dupa tratament, pana cand rezultatele se normalizeaza. Un VDRL pozitiv, o pleiocitoza neexplicabila sau o proteinorahie ridicata semnifica necesitatea retratarii pentru un posibil neurosifilis.

Urmarirea copiilor tratati pentru sifilis congenital dupa perioada neonatala este aceeaasi ca la nou nascut.

## CONSIDERATII SPECIALE

- **Alergia la penicilina**

Nu exista alternative dovedite la tratamentul penicilinic pentru **neurosifilis, sifilis congenital sau sifilisul gravidelor**. Penicilina este recomandata si la pacientii coinfectati cu HIV.

Pacientii alergici, inclusiv copiii( testati epicutanat sau i.d.) trebuie desensibilizati , dupa care se poate incepe sau relua tratamentul cu penicilina.

- **Infectia cu HIV**

Inflamatia placentei in cursul infectiei congenitale ar putea creste riscul transmisiei perinatale a HIV. Toate gravidele HIV pozitive trebuie testate pentru sifilis si tratate.

Nu exista in prezent suficiente date pentru a determina daca un copil cu sifilis congenital, cu mama coinfectata cu HIV necesita evaluare, terapie si urmarire pentru sifilis, diferite.

## PROTOCOL PENTRU DESENSIBILIZAREA ORALA A PACIENTILOR ALERGICI LA PENICILINA(test cutanat pozitiv) (recomandata de CDC, Atlanta, GA, 30333, USA)

Pacientii trebuie desensibilizati in conditii de spital, deoarece este posibila declansarea unei reactii alergice serioase.

Desensibilizarea are loc in decurs de aprox. 4 ore, se asteapta 30 minute, dupa care poate fi administrata prima doza de penicilina injectabila.

Dupa desensibilizare, pacientii trebuie sa fie mentinuti sub tratament penicilinic pe toata durata corespunzatoare stadiului infectiei.

### Doza

Penicilina V in suspensie	Cantitate (unitati/mL)	mL	Unitati	Doza totala(unitati)
1.	1000	0,1	100	100
2.	1000	0,2	200	300
3.	1000	0,4	400	700
4.	1000	0,8	800	1.500
5.	1000	1,6	1.600	3.100
6.	1000	3,2	3.200	6.300
7.	1000	6,4	6.400	12.700
8.	10.000	1,2	12.000	24.700
9.	10.000	2,4	24.000	48.700
10.	10.000	4,8	48.000	96.700
11.	80.000	1	80.000	176.700
12.	80.000	2	160.000	336.700
13.	80.000	4	320.000	656.700
14.	80.000	8	640.000	1.296.700

Intervalul dintre doze este de 15 minute. Timpul total este de 3 ore 45 minute.  
Doza cumulativa totala este de 1,3 milioane unitati penicilina V.  
Cantitatea specifica (coloana a doua) se dilueaza in aprox. 30 mL apa si se administreaza oral.

## CONSIDERATII PRIVIND SIFILISUL GRAVIDEI

Regimul de tratament penicilinic al gravidelor infectate, cu serologie pozitiva, este cel corespunzator stadiului evolutiv.

Serorezistenta la titruri joase si stabile nu necesita tratament. Un titru mai mare, persistent, indica reinfectie sau recadere si necesita tratament penicilinic.

Majoritatea gravidelor vor naste inainte ca raspunsul la tratament sa poata fi apreciat definitiv. Tratamentul este considerat inadecvat daca: nasterea se produce mai devreme de 30 zile de la tratament; semnele clinice de infectie ale mamei sunt prezente la nastere; titrul VDRL/RPR este de cel putin patru ori mai mare ca titrul ce precede tratamentul.

Gravidele tratate in a doua jumatate a sarcinii risca nasterea prematura si/sau suferinta fetala daca tratamentul produce o reactie Jarisch-Herxheimer (contractii, scaderea miscarilor fetale).

In a doua jumatate de sarcina, evaluarea diagnosticului este facilitata si de ex. sonografic fetal. Semnele sonografice de sifilis placentar si fetal (placenta ingrosata, hepatosplenomegalie, hidrops) arata esecul tratamentului privind infectia fetala

Monitorizarea serologica a gravidei, alaturi de supravegherea clinica, este de importanta majora. Serologia trebuie repetata in saptamana 28, 32 si la nastere, urmarindu-se indicatiile conforme stadiului evolutiv. La gravidele apartinand grupurilor cu risc crescut, tabloul serologic se controleaza lunar si se procedeaza in consecinta.

Niciun copil nu trebuie sa paraseasca spitalul, fara ca tabloul serologic al mamei sa fi fost determinat cel putin o data in timpul sarcinii.

## PRINCIPII DE PREVENIRE

- Examenul **serologic inainte de sarcina** (VDRL/RPR) constituie factorul cel mai important in prevenirea sifilisului congenital  
Daca nu este posibil, depistarea serologica (VDRL/RPR) trebuie facuta cel tarziu in **trimestrul I**, stiind ca infectia fetala poate debuta in sapt. 9-10 de sarcina..
- Tratamentul cu **penicilina** se instituie imediat, conform stadiului.
- **Urmarirea serologica** dupa tratament: trimestriala si la nastere.
- Urmarirea serologica lunara si la nastere, pentru grupele cu risc crescut.
- Toate gravidele seropozitive vor fi testate si pentru infectia **cu HIV**.
- Gravidele identificate cu sifilis (HIV) trebuiesc **consiliate** in extenso despre boala, impactul acesteia asupra sarcinii si importanta tratamentului adecvat.
- Identificarea **contactilor** sexuali, tratarea si urmarirea lor serologica pentru evitarea nu numai a raspandirii infectiei in societate, dar si evitarea unei posibile reinfectii a gravidei

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

**A Manual of Tests for Syphilis**, 9<sup>th</sup> Edition, Edited by Sandra A. Larsen, Victoria Pope, Robert E. Johnson, Edward J. Kennedy, American Public Health Association, Washington, DC, **1998**.

**Congenital Syphilis**, Dept. of Neonatal Medicine Protocol Book, Girvan Malcolm, Royal Prince Alfred Hospital, **1998**

**Teaching Files: Congenital Syphilis**, Division of Neonatology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, **1998**

**Syphilis in pregnancy-Review**, Mehmet Genc, William J. Ledger, Sex Transm Inf, **2000**, 76, 73-79.

**Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections**, WHO, 2003, 39-46

**Screening for Infectious Diseases in Pregnancy**, Standards to support the UK antenatal screening programme, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre, **2003**, 1-24.

**Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis**, Rossana W. Peeling, Htun Ye, Bulletin of the WHO, **2004**, 82(6), 439-446.

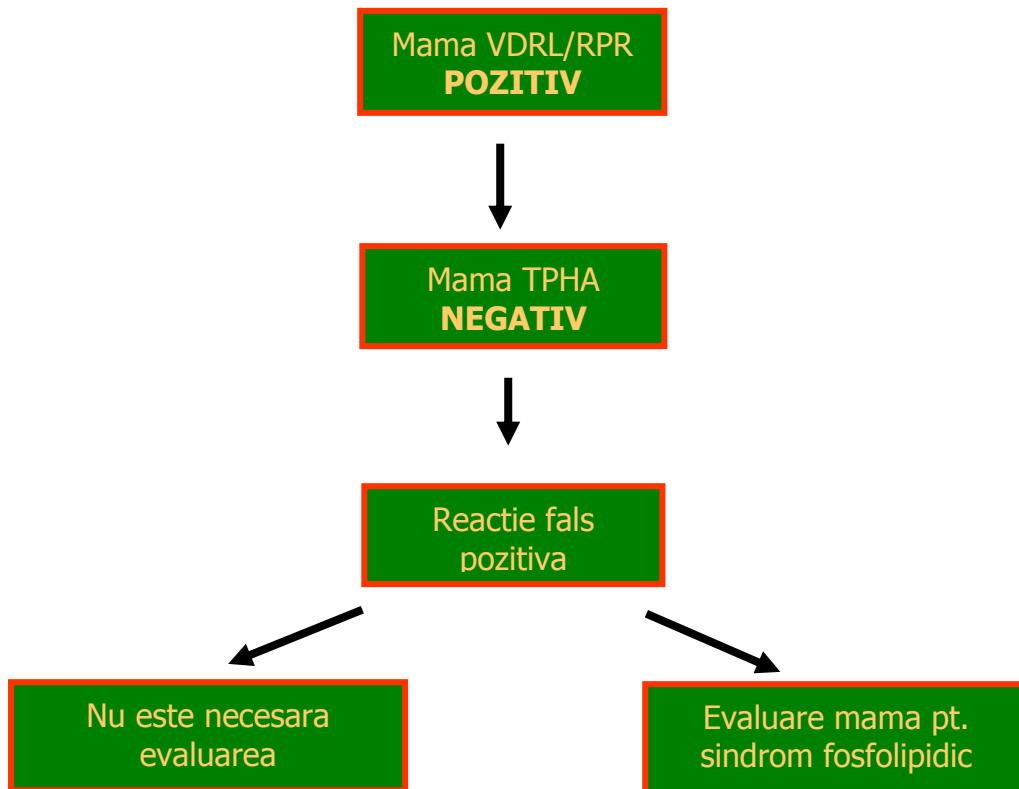
**ORDIN Nr. 1070/25.08.2004 pentru aprobarea programului de supraveghere si control al infectiilor cu transmitere sexuala(ITS)**, Ministerul Sanatatii, Anexa 1 si 2.

**Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006**, MMWR, vol. 55, No. RR-11.

**Syphilis**, Sithembiso Velaphi, Pablo J. Sanchez **in Congenital and Perinatal Infections**, A Concise Guide to Diagnosis, Edited by Cecellia Hutto, Humana Press, Totowa, New Jersey, **2006**, 199-217

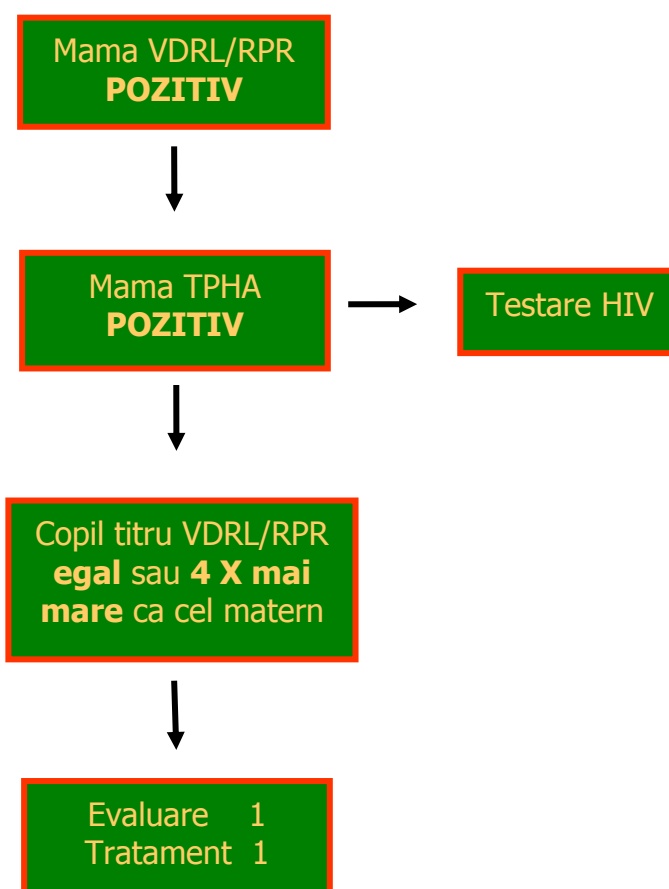
**ALGORITMUL EVALUĂRII ȘI TRATAMENTUL COPILOR NĂSCUȚI DE MAME  
CU SEROLOGIE POZITIVĂ PENTRU SIFILIS**

**SCENARIUL 1**



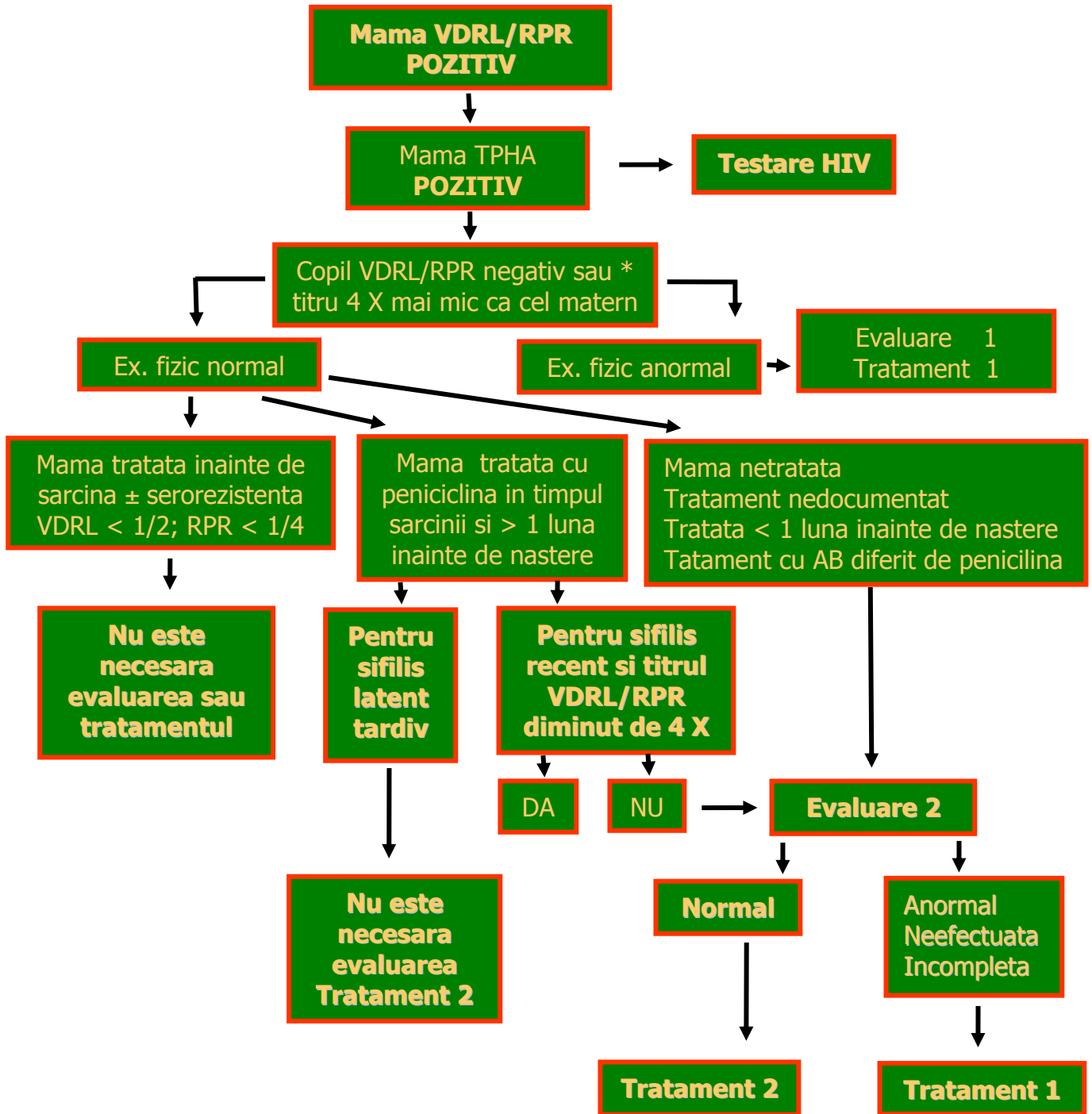
**ALGORITMUL EVALUARII SI TRATAMENTUL COPILOR NASCUTI DE MAME  
CU SEROLOGIE POZITIVA PENTRU SIFILIS**

**SCENARIUL 2**



**ALGORITMUL EVALUARII SI TRATAMENTUL COPILOR NASCUTI DE GRAVIDE CU SEROLOGIE POZITIVA PENTRU SIFILIS**

**SCENARIUL 3**



\*VDRL/RPR copil poate fi negativ datorita titrului matern coborat sau infectiei materne recente . Daca mama a fost netratata sau tratata inadecvat pentru sifilis si examenul fizic al copilului este normal, se va trata copilul cu o singura injectie de Benzatin penicilina G 50 000 ui/kg/i.m. Nu este necesara alta evaluare.