

Syfilis

Syfilis-diagnostiek gebeurt in het MCH door middel van de RPR-test en een enzymatische immuno-assay (Architect). De RPR-test kan zowel vals positieve als vals negatieve resultaten geven. Daarom is het aan te raden om voor de diagnosestelling beide testen te combineren. Opgelet: in zeer vroege stadia kunnen beide testen negatief zijn, herhaal serologie na enkele weken. Follow-up kan uitsluitend met de RPR-test gebeuren.

KLINIEK

Syfilis is een SOA veroorzaakt door de spirocheet *Treponema pallidum*. De incubatieduur bedraagt gemiddeld 21 dagen maar kan variëren van 3 tot 90 dagen. De klinische evolutie wordt onderverdeeld in volgende stadia (1-3):

Primaire syfilis (gelokaliseerd):

- Eén of meerdere ulcera (sjankers) op de huid of mucouse membranen: heelt spontaan na 3-6 weken (range 1-12 weken)

- Regionale lymfadenopathie

Secundaire syfilis (gedissemineerd): 2-8 weken na het verschijnen van de sjanker doch deze periode is variabel; de sjanker kan nog aanwezig zijn.

- Diffuse letsels, meest typisch de huid doch ook visceraal

- Andere muco-cutane S/: condylomata lata, alopecia

- Gegeneraliseerde lymfadenopathie

- Occasioneel constitutionele S/

- CZS aantasting; meestal asymptomatisch, soms symptomatisch ('aseptische meningitis')

Latente syfilis (vroeg: besmetting ≤ 1 jaar; laat: besmetting > 1 jaar).

Asymptomatisch

Tertiaire/late syfilis (5 tot 30 jaar of meer na de initiële besmetting; bij ongeveer 1/3 van de onbehandelde patiënten)

- Gummateuse syfilis

- Cardiovasculaire syfilis

- Neurosyfilis

TECHNISCHE ACHTERGROND

Directe diagnostiek:

Directe diagnostiek is mogelijk via immunologische kleuring, PCR testen of donkerveldmicroscopie van mucocutane letsels. Deze technieken zijn in de meeste laboratoria echter niet beschikbaar.

Indirecte diagnostiek:

De diagnose van syfilis wordt meestal gesteld door middel van serologische testen. Hierbij maakt men een onderscheid tussen de niet-treponemale en de treponemale testen (2).

Niet-treponemale testen (NTTP)

Tot de niet-treponemale testen behoren de RPR- en de VDRL-test.

Bij een onbehandelde infectie, bereikt deze test zijn hoogste prevalentie en titer tijdens de secundaire en vroeg latente fase, om vervolgens terug af te nemen, meestal tot een titer <1/4 (3). Na verloop van tijd, zal minstens 25% van de onbehandelde patiënten negatief worden met deze test (3).

De RPR-test wordt gebruikt voor de follow-up van therapie. Een viervoudige verandering in titer is noodzakelijk om een significant verschil aan te tonen (2-4). Hiervoor moeten de stalen getest worden met dezelfde techniek, bij voorkeur in hetzelfde laboratorium (10).

Treponemale testen (TTP)

Tot de treponemale testen behoren de TPPA/TPHA-test en de enzyme-immunoassays (in het MCH uitgevoerd op Architect).

Eens een TTP-test positief is, blijft deze levenslang positief bij >90% van de behandelde patiënten, zeker indien de behandeling in een latere fase gebeurde.

Vals negatieven

- De frequentste oorzaak van een vals negatief resultaat, is het uitvoeren van testen in een vroeg stadium, vooraleer antistoffen in het bloed detecteerbaar zijn (2-4).
- Een gekend probleem bij de RPR-testen, is het prozone-fenomeen. Dit zijn sera met een zeer hoge antistoftiters die een zwak, atypisch of zelfs negatief resultaat geven bij lage diluties doordat een overmaat aan antistoffen de agglutinatie verhindert (2-4). Een bijkomend probleem met de RPR-test is dat deze test in de latere fases van de ziekte kan negativeren. Deze problematiek kan vermeden worden door bij diagnosestelling niet alleen de RPR-test maar ook de Architect-test aan te vragen.
- Indien een patiënt in een vroege fase behandeld wordt, is het mogelijk (hoewel eerder zeldzaam) dat er een volledige sero-negativering optreedt, zowel van de NTTP- als van de TTP-testen (4).

Vals positieven

- Vals positieve resultaten, soms genoemd 'biologisch vals positieven' worden vnl. gezien bij de NTTP-testen (2-4). De specificiteit van de TTP-testen is hoger doch vals positieve resultaten zijn ook hier niet uitgesloten. Zwangerschap is een gekende oorzaak van vals positieve resultaten (4). Vals positieve resultaten kunnen van voorbijgaande aard zijn (≤ 6 maanden) zoals bij bepaalde infecties. Chronisch vals positieve reacties ziet men bij auto-immuunziekten (vnl. systemische lupus erythematosus), intraveneus druggebruik, chronische leverziekten, en onderliggende HIV-infectie (3,4).
- Geen enkel van de huidige beschikbare serologische testen kan een onderscheid maken tussen syfilis en de endemische treponematosen (framboesia, pinta en bejel) die voorkomen in zwart Afrika en Zuid-Amerika. Het betreft hier 'echt positieven' (2).

DIAGNOSE & FOLLOW-UP

Diagnose

Ongeveer 20-30% van de patiënten met vroege primaire syfilis (sjanker), zullen een negatieve serologie hebben bij presentatie. Bij een verdacht klinisch beeld is het aanbevolen om de testen na 1-2 weken te herhalen (2-4).

Voor de diagnosestelling van een laattijdig (tertiair) stadium, is het belangrijk om te weten dat de RPR-test in deze late stadia kan negativeren. De TTP-testen blijven wel positief (2,13). Een negatieve TTP-test sluit secundaire of late syfilis dus uit.

Indien er klinische evidentie bestaat van neurologische aantasting, moet er steeds een lumbaal punctie worden uitgevoerd (7).

Follow-up

Voor de follow-up van therapie wordt gebruik gemaakt van de RPR-test. Het is belangrijk om de basis-titer te bepalen net voor de behandeling wordt gestart aangezien een significante titerstijging over enkele dagen mogelijk is (5).

TTP-testen blijven levenslang positief bij >90% van de behandelde patiënten en worden niet gebruikt voor follow-up.

In principe wordt de RPR-titer gecontroleerd op 3, 6 en 12 maanden na therapie, of sneller bij twijfel. De RPR-titer daalt aan variabele snelheid, afhankelijk van het stadium van de infectie en de titer bij diagnosestelling (5). Ook andere factoren kunnen de daling van de titer vertragen, zoals voorgaande episoden van syfilis, de duur van de infectie voorafgaand aan de therapie, en HIV-coïnfectie.

Bij patiënten met een vroege infectie (primair-secundair-vroeg latent) verwacht men minstens een 4-voudige titerdaling na 6 maanden. Indien de basis-titer echter hoog is (>1/32) kan het 12-24 maanden duren voordat deze 4-voudige titerdaling bereikt wordt (5).

Bij patiënten met een late infectie (laat latent – tertiair) kunnen de titers zeer traag dalen. Zolang de titer daalt, wordt aangenomen dat de therapie aanslaat (5).

Herhaalde serologie wordt aanbevolen gedurende 12-36 maanden tot seroconversie wordt bereikt. Een seroconversie van de RPR-test is consistent met genezing. Echter, niet alle patiënten bereiken deze status (=serofast) (5). Deze serofast-status wordt gezien bij 15-20% van de patiënten maar wijst meestal niet op falen van therapie. Het mechanisme is onduidelijk. In bijna alle gevallen stabiliseren de RPR-testen zich op een lage titer (<1/8).

Therapiefalen/herinfectie

Herinfectie is mogelijk, ook na succesvolle behandeling. Er is geen beschermende immuniteit (10).

Therapiefalen of herinfectie moet vermoed worden bij persisterende symptomen of bij een minstens 4-voudige RPR-titerstijging (5). Het niet bereiken van een 4-voudige titer-daling na 6 maanden bij patiënten met een primaire of secundaire syfilis kan ook op therapiefalen wijzen.

Zwangerschap

Congenitale syfilis kan lijden tot abortus of intra-uteriene vruchtdood, of tot ernstige en soms letale congenitale afwijkingen (6). Bij een zwangere met onbehandelde syfilis zal 70% van de foetussen aangetast zijn; tegenover 1 tot 2% van de met penicilline behandelde moeders (8). De transmissie van *Treponema pallidum* naar de foetus verloopt transplacentair en kan op elk moment in de zwangerschap gebeuren (8-9).

Verticale transmissie kan voorkomen tijdens elke fase van de ziekte: 50% bij patiënten met primaire of secundaire syfilis, minder frequent tijdens de latere stadia (vroeg latent: 40%; laat latent: 10%; tertiair: 10%) (9).

De diagnostiek bij zwangerschap verschilt niet van de diagnostiek bij niet-zwangeren (9).

Referenties:

1. <http://www.zorg-en-gezondheid.be> Syfilis
2. *Treponema* and *Brachyspira*, human host-associated spirochetes. In Manual of clinical microbiology 10th ed. 2011, (electronic version).
3. *Treponema pallidum* (Syphilis). In Principles and practice of infectious diseases 7th ed. 2010, p 3035-3053.
4. Uptodate. Diagnostic testing for syphilis. www.utdol.com
5. Uptodate. Laboratory monitoring of patients undergoing treatment for syphilis. www.utdol.com
6. Syphilis. LCI september 2009. www.rivm.nl
7. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110.
8. Peters R, Peters B, Van Wiemeersch J. Een zwangere vrouw met syphilis: transmissie, diagnostiek en behandeling. Tijdschr. voor Geneeskunde 67, nr. 17, 2011.
9. Uptodate. Syphilis in pregnancy
10. Matthyssen P, Van Wijngaerden E, Lagrou K, Peetermans WE. Syphilis. Tijdschr. voor Geneeskunde 62, nr. 5, 2006.

B. Van Meensel, H. Castryck, M. Lontie

De labomailings kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'labomailing')