

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

SZIFILISZ SZERODIAGNOSZTIKA, HAGYOMÁNYOS ÉS ÚJ VIZSGÁLÓMÓDSZEREINK HELYE A NEMZETKÖZI GYAKORLAT ALAPJÁN*

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Balla Eszter

e-mail: balla.eszter@oek.antsz.hu

Dr. Várkonyi Viktória

e-mail: varvik@t-online.hu

* Az Országos Epidemiológiai Központ
bőr- és nemibeteg gondozók szakorvosainak szervezett továbbképzésén, 2008.
október 16-án elhangzott előadások
alapján írt összefoglaló közlemény.

SYPHILIS SERODIAGNOSIS – EVALUATION OF TRADITIONAL AND NEW METHODS BASED ON THE INTERNATIONAL PRACTICE

VÁRKONYI VIKTÓRIA DR.¹, BALLA ESZTER DR.²

Körúti Orvosi Centrum¹, Budapest; Országos Epidemiológiai Központ, II. Bakteriológiai Osztály², Budapest (osztályvezető: Herpay Mária dr.),

ÖSSZEFOGLALÁS

A szifilisz igen változatos klinikai tünetekben nyilvánulhat meg, épp ezért a laboratóriumi vizsgálati módszereknek, főként a szerológiai eredményeknek jelentős diagnosztikus szerep jut.

A szerzők a nemzetközi guideline-ok, közlemények és a szexuális úton terjedő infekciókra vonatkozó, hazai módszertani levél (Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma, 2002) alapján foglalják össze a szifilisz szerodiagnosztika aktuális lehetőségeit és buktatóit. Értékelik a régi és a közelmúltban elterjedt laboratóriumi vizsgálatok szerepét az egyes klinikai stádiumokban. A szifilisz szerológia szövevényes világában fogódzót nyújt, ha pontosan ismerjük, mit várhatunk el a szűrő- illetve a verifikáló tesztekkel; hol a helye a kvalitatív, illetve a kvantitatív vizsgálatoknak, és milyen gyakorlati szabályokat célszerű követnünk a helyes diagnózis érdekében. Az epidemiológiai adatok ismeretében egyelőre nincs jele annak, hogy a szifilisz, mint kórkép a közeljövőben veszítene a jelentőségéből, épp ezért sürgető lenne a korábbi, hazai módszertani ajánlás laboratóriumi diagnosztikai vonatkozásainak aktualizálása.

KULCSSZAVAK: szerodiagnosztika, szifilisz, *Treponema pallidum*

RÖVIDÍTÉSEK: RPR: Rapid Plasma Reagin test; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory test; MPR: MicroPrecipitation Reaction test; ART: Automated Reagin Test; USR: Unheated Serum Reagin test; TRUST: Tolidin Red Unheated Serum Test; TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutination test; TPPA: Treponema Pallidum Particle Agglutination; FTA: Fluoreszcens Treponema Antitest test; FTA-Abs: Fluoreszcens Treponema Antitest Abszorpció test; WB: Western Blot.

SUMMARY

Syphilis appears in the wide range of symptoms, so the laboratory methods, mainly the serological results have an important role in forming the correct diagnosis.

Based on the international guidelines, publications and the Hungarian official recommendations concerning the STD infections the authors summarize the current possibilities and limits of syphilis serodiagnosis and evaluate the role both of the older and newer laboratory methods in various clinical stages.

It can help to interpret the complicated world of syphilis serology if we precisely know what to expect from the screening or the confirmatory tests, when to apply the quantitative and when the qualitative tests; and what practical rules are useful to follow to make a correct diagnosis.

Epidemiological data suggest that syphilis won't lose importance in the near future, so urgent changes are needed to actualize the laboratory diagnostic part of the previous official recommendations for Hungary, written in 2002.

KEY WORDS: serodiagnosis, syphilis, *Treponema pallidum*

GYNO7/003



GYNOFLOL
hüvelytabletta

M
MEDICO UNO

BEVEZETŐ

A szifilisz diagnosztika laboratóriumi tesztjei a szerológiai vizsgálómódszerek szinte teljes tárházát felölelik, és valamennyi kínálkozó lehetőségét kiaknázzák. Mindez többek között abból fakad, hogy ezen a területen az elmúlt száz évben, az 1906-ban bevezetett Wasserman-teszttel kezdődően átfogó fejlesztés és próbálkozás zajlott és zajlik annak érdekében, hogy minél tökéletesebb módszer lehessen a kezünkben. E sokféle technika bevezetése dacára mind a mai napig nem sikerült egyetlen optimális szerológiai módszerhez kötni a diagnózis kritériumait. A diagnózis felállításában fontos szerepet játszik ugyanis az adott beteg kórelőzménye (szexuális anamnézis, akcidentális antibiotikum alkalmazása), vannak-e, voltak-e klinikai tünetei, a beteghez kapcsolható járványügyi adatok (fertőzőforrások). Mindezek ismeretében a szerológiai diagnosztika a maga teljes spektrumával segíti a klinikust a diagnózis felállításában és/ vagy kizárásában. A szifilisz definitív diagnózisa tehát minden egyes betegnél a venerológustól igen nagy körültekintést igényel.

IMMUNVÁLASZ ÉS DIAGNOSZTIKUS TESZTEK – ELMÉLETI HÁTTÉR

A szifilisz betegben számtalan antigén ellen alakul ki szisztémás immunválasz, így **aspecifikus** (lipid-ellenes) antitestek és **specifikus** (anti-treponema) antitestek termelődésére egyaránt számíthatunk. Jól ismert tény, hogy ennek megfelelően az immunválaszra épülő szerológiai tesztek hagyományosan két fő csoportba sorolhatók:

1. **aspecifikus**, ún. reagin-típusú tesztek, vagy lipoid próbák, melyek modern flokkulációs válfajai (RPR, VDRL, MPR, ART, USR, TRUST) a korábbi komplementkötési tesztekben (Wassermann, Kolmer) használt szervkivonatokkal ellentétben kardiopinkoleszterol-lecitin-antigéneket alkalmaznak, valamint a
2. **specifikus**, ún. treponema-tesztek, melyek a patogén *Treponema pallidum* (Nichols törzs)-antigénnel szembeni reaktivitást detektálják (TPHA, TPPA, FTA, FTA-Abs, ELISA, Western blot).

Fontos hangsúlyozni, hogy az **első** detektálható változás a beteg szérumában a fertőzést követő **2. hét vége felé** a *specifikus anti-treponema IgM* megjelenése, (majd mintegy két héttel később, a fertőzéstől számított 4. hét körül, a *specifikus anti-treponema IgG-szint* emelkedése), tehát előfordulhat, hogy még a tünetmentes lappangási szakaszban juthatunk **korai diagnózishoz**. Csak ezt követően, **az expozíciótól számított 6. héten** várható az *aspecifikus, antifoszfolipid, heterofil ellenanyagok (IgM, ill. IgG) szintjének emelkedése*, melyek termelődését a károsodott humán szö-

vetekből, valamint a patogén spirochaeták sejtfalából felszabaduló lipidek, lipoprotein-szerű anyagok váltják ki (1, 2, 3, 4).

Kezeletlen betegben a specifikus IgM szintje az infekciótól számított hat-nyolc hét múlva csökkenni kezd, majd mintegy fél év alatt lecseng, de előfordul, hogy évekig-évtizedekig alacsony szinten perzisztál. A specifikus IgG egy-két évig tovább emelkedik, és magas szinten tartósan, akár évtizedekig is kimutatható marad. Az aspecifikus tesztek a betegség késői szakaszában, a terciér szifilisz betegek közel egynegyedénél már negatívvá válnak, tehát a nem fertőző stádiumokban jelentősen visszaesik az érzékenységek.

Kezelt betegeknél a terápia eredményességének szerológiai indikátora a foszfolipid-ellenes antitestek szintjének markáns csökkenése. A terápiát követő első évben a kvantitatív tesztekkel kapott négyszeres titercsökkenés (két hígítási egység) jelent szignifikáns változást. Mivel ez indirekt módon az infekció aktivitására utal, a *reinfekciónak* épp az *ellentétes irányú, növekvő titerek hívhatják fel a figyelmet*. Megtévesztő lehet, hogy az aspecifikus ellenanyagszintek a kezelt betegek mintegy 15%-ánál nem csökkennek az elvárt értékre, sőt, egyeseknél alacsony szinten akár élethosszan is perzisztálhatnak (szerorezisztencia jelensége).

A specifikus IgG a kezelték 85%-ánál tartósan, akár élethosszig is detektálható szinten marad, ez tehát a kezeléstől független „*szerológiai bélyeg*”-ként jelezheti az átvészeltséget, míg a kezelték mintegy 15%-a szeronegatívvá válik (4, 5).

DIAGNOSZTIKUS TESZTEK – GYAKORLATI MEGFONTOLÁSOK**1.) LIPOID TÍPUSÚ TESZTEK**

ELŐNYÖK: A lipoid típusú, aspecifikus tesztek közül **szűrő-módszerként** az **RPR** és a **VDRL** alkalmazása terjedt el leginkább, melyekkel nagy mennyiségű vizsgálati anyagon olcsón, egyszerűen és gyorsan lehet eredményhez jutni. E makroszkóposan, ill. mikroszkóposan értékelhető flokkulációs tesztek óriási előnye a **kvantitálhatóság**, ami számszerűleg, **titerben** is kifejezi a betegség során észlelt reaktivitás határértékét. Az RPR és VDRL egymással közel azonos értékű tesztek, bár titerértékeik nem felelnek meg egymásnak, sőt, a különféle gyártók által forgalmazott RPR tesztek sem helyettesíthetők egymással titer nyomkövetés céljából. **Liquorvizsgálat** céljára magas érzékenysége folytán a VDRL-teszt számít standard eljárásnak (4).

A csapadékos reakciók értékelésének szubjektivitása is arra hívja fel a figyelmet, hogy **egy adott beteg min-**

táinak sorozatos kvantitatív vizsgálatát egyazon laboratórium egyazon típusú tesztjével ajánlatos elvégezni. Mindez természetesen a **kvalitatív tesztekre** is érvényes megállapítás.

E tesztek vonatkozásában, melyek szűrővizsgálatként széles körben elterjedtek, épp a potenciális ellenanyag-szint-változás kimutatása érdekében **mindig titrál-ni kell a pozitív eredményt adó szérummintákat!** A kvalitatív teszt pozitív eredménye önmagában nem elegendő, mivel az ismételt vizsgálatok során nem képezhet viszonyítási alapot. Ugyancsak nem fogadható el, ha a nontreponemális teszt pozitívítás erősségét keresztekkel jelölik (egyől négyig).

KORLÁTOK: Az alkalmazott antigén nem specifikus a *T. pallidum*-ra, épp ezért ezek a módszerek sem specifikusak szifiliszre. Az immunválasz már vázolt sajátoságaiból fakad e tesztek korlátozott érzékenysége, azaz, hogy a szifilisz korai, illetve késői stádiumait nem képesek jelezni. Épp ellenkező a magyarázata a *prozóna* jelenségnek, amikor a korai tünetmentes szeropozitív (másodlagos tünetek megjelenése előtti) időszakban vagy a szekunder szifiliszben betegekben alkalmanként (1-2%-ban) olyan kiugró ellenanyag-szint észlelhető, ami **hígítatlan** mintáknál **álnegatívvá** teszi a csapadékos antigén-antitest reakciót. A jelenségre atípusos, durva/szemcsés rögzépződés vagy gyenge reaktivitás hívhatja fel a figyelmet. Ilyenkor célszerű **1:16-os hígításból** kiindulva folytatni a kvantitatív vizsgálatot és elvégezni az aktuális titer-meghatározást, mivel a töményebb szérummintákkal ellentétben ez a hígítási fok a legtöbbször már elegendő a makroszkóposan detektálható, optimális antigén-antitest arány kialakulásához. Irodalmi adatok szerint HIV-fertőzöttek és terhések körében gyakoribb ez a jelenség (1, 6), azonban koinfekció és graviditás nélkül is megfigyelhető.

A különféle keresztreakciók következtében a becslések szerint a populáció mintegy 1%-ánál észlelhetünk **álpozitív reakciókat**. Az álpozitívítás az esetek döntő többségében **1:8-nál** alacsonyabb hígításban észlelt pozitívítást takar, melyet a specifikus tesztek nem erősítenek meg. A Biológiai Aspecifikus Pozitívítás (BAP) okai között bizonyos élettani változások (terhesség, idős kor), fertőző betegségek (mononucleosis, hepatitis, malária, tbc, treponematózisok stb.), daganatos megbetegedések, valamint az intravénás droghasználat, korábbi immunizációk a leggyakoribbak. Különös-képp az autoimmun kórképek és a krónikus gyulladásos, kötőszöveti betegségek talaján észlelhetőek a hat hónapnál is hosszabb ideig perzisztáló-álpozitív reakciók (1). **(1. táblázat)**

2.) SPECIFIKUS TESZTEK

ELŐNYÖK: A treponema-antigént alkalmazó specifikus tesztek közül jelenleg a TPHA, TPPA, valamint az ELISA és a Western blot használata van terjedőben. Az ELISA és a Western blot technikák előnye, hogy az IgG mellett a specifikus IgM kimutatására is alkalmasak. Ez utóbbi módszerek tehát már az aspecifikus tesztek **megelőzően** felhívhatják a klinikus figyelmét a friss fertőzés tényére. Ennek megfelelően, ha a kezelt beteg korábbi negatív IgM-lelete pozitívvá válik, **rein-fekcióra** kell gyanakodni. A szifilisz **késői stádiumában**, amikor az aspecifikus tesztek érzékenysége újfent alacsonnyá válik, a szerodiagnosztikában ismét a specifikus tesztekre helyeződik a hangsúly (7).

E tesztek értéke magas érzékenységükkel párosuló specificitásukban rejlik, ugyanis antigénként teljes sejtes *T. pallidum* lizátumot, rekombináns antigéneket vagy szintetikus peptideket alkalmaznak. Elsődlegesen **validálási** céllal javasolják használatukat. Negatív eredményük (amennyiben immunszuppresszió nem áll fenn) arra utal, hogy a vizsgált személy **nem szenved friss/átvetselt *T. pallidum* fertőzésben**. Alacsony prevalenciájú populációban egyes specifikus tesztek **szűrésre** is alkalmazhatóak (pl. megfelelő érzékenységgű ELISA).

KORLÁTOK: Az immunfluoreszcens módszerek (FTA, FTA-Abs) és az élő treponemákat alkalmazó, klasszikus TPI tömeges vizsgálatra nem alkalmasak, speciális felszereltséget igényelnek és a számos metodikai hibaforrás lehetősége miatt a diagnosztikus gyakorlatból kiszorulva jelenleg inkább csak egyes referencia-laboratóriumokban érhetőek el.

A TPHA vizsgálatot szokványosan **1:80-as** hígítású szérumban értékeljük, és a pozitív eredményt erre a titerre vonatkoztatjuk. A **TPHA/TPPA kvantitatív**, csakúgy, mint az ELISA eredmények szérumpárokban történő összehasonlítása, **nem** alkalmazható rutin diagnosztikus célokra, mivel a specifikus ellenanyag-szintek **nem** követik szorosan a szifilisz infekció aktivitását, azaz **sem a terápiás hatékonyság ellenőrzésére, sem a reinfekciók igazolására nem alkalmasak** (3).

A specifikus tesztek sem mentesek az **álpozitív** eredményektől, bár ezek jóval ritkébbak, mint az aspecifikus tesztek esetében. Leírták többek között autoimmun kórképekben, HIV fertőzésben, EBV infekcióban, terhességben (1). **(1. táblázat)**

Az immunválaszt befolyásoló tényezők közül feltétlenül említést érdemel a HIV-fertőzés, ill. egyéb immundeficienciával jellemezhető kórképek, melyekben a



GYNOFLO
hüvelytabletta



MEDICO UNO

1. táblázat. A Biológiai Aspecifikus Pozitivitás okai (1)

NEM-SPECIFIKUS TESZTEK (RPR/VDRL)	SPECIFIKUS/ TREPONEMÁLIS TESZTEK
Előrehaladott életkor	Előrehaladott életkor
Infekciók:	Infekciók:
• Bakteriális endocarditis	• Brucellosis
• Brucellosis	• Mononucleosis infectiosa
• Ulcus molle	• Genitális herpes
• Himlő	• Lepra
• Mononucleosis infectiosa	• Lyme betegség
• Lepra	• Malária
• Lymphogranuloma venereum	• Pinta
• Hepatitisek	• Leptospirosis
• Mumps	• álmokór
• Virusos tüdőgyulladás	Vaccináció
• HIV	Terhesség
• álmokór	
Kábítószeres (intravénás)	SLE
Vaccináció	Scleroderma
Malignus betegségek	Thyroiditis
Immunológiai betegségek:	
• Polyarteritis nodosa	
• Rheumatoid arthritis	
• Rheumás eredetű carditis	
• SLE	
• Autoimmun pajzsmirigygyulladás	
• Vasculitisek	
Terhesség	

szifilisztesztek **álnegatív, ill. fluktuáló, késleltetett** eredményt adhatnak (4).

AZ EGYES STÁDIUMOK SZEROLÓGIAI SAJÁTOSSÁGAI

PRIMER SZIFILISZ A primer tünetek kifejlődésének idejére többnyire már mérhetőek a specifikus markerek, míg a lipoid tesztek attól függően, hogy a beteg az elsődleges fekély kialakulását követően mennyi idővel fordul orvoshoz és kerül sor a szifilisz szerológiai vizsgálatra, 20-30%-ban negatívak. Ebben a fázisban az RPR/VDRL típusú tesztek érzékenysége átlagosan csak 78-86%, és a TPHA szenzitivitása is csak hasonló értékeket mutat. A TPHA-val szemben az Egyesült Királyságban elterjedt **TPPA** közel 95%-os érzékenysége révén megbízhatóbb eredményeket ad (7).

Ebben a korai fázisban az IgM detektálására képes, egyéb specifikus tesztek is ajánlhatóak, épp ezért, ha a kórokozó direkt kimutatása (sötétlátóteres mikroszkóp, PCR) negatív eredménnyel zárul, akkor ezen tesztek pozitivitása is fontos szerephez jut a diagnózis felállításában (**ELISA IgM, Western blot IgM**).

A szerológiai tesztek klinikai gyanú hiányában 2-12 hét múlva érdemes megismételni, hogy biztosan ki lehessen zárni a szifilisz diagnózisát.

SZEKUNDER SZIFILISZ Szekunder szifiliszben már ugrásszerűen megemelkedik a specifikus és nem-specifikus ellenanyagok szintje, így a **lipoid típusú tesztek** érzékenysége is 100 százalékos lesz. Utóbbiaknál a titer meghatározás elengedhetetlenül fontos a terápia monitorozása szempontjából.

A **TPHA/TPPA** tesztek, ill. az **ELISA** és a **Western blot** is jellemzően markáns pozitivitást mutatnak, utóbbiak a specifikus IgM mellett már a specifikus IgG magas szintjét is jelzik.

LÁTENS SZIFILISZ Az infekció tünetmentes, csupán szeroreaktivitással jellemezhető szakasza. Magyarországon korai látens szifiliszről beszélünk, ha a betegnél a fertőződés 2 éven belül következett be, késői látenciáról, ha több mint két éve. A korai látens szakaszban a komplett (specifikus + nem-specifikus) szerológiai pozitivitás a jellemző; ugyanakkor a lipoid tesztek érzékenysége az idő előre haladtával fokozatosan csökken (a nem-treponemalis tesztek titrált értéke csökken). A késői tünetmentes szeropozitivitás, syphilis latens tarda eseteiben a fertőződés időpontjára vonatkozó anamnesztikus adatok hiányoznak és tulajdonképpen egy váratlan, treponemalis teszt pozitívítás alapján kezdjük meg a betegek kivizsgálását (8). Ha csak a specifikus tesztekkel kapunk pozitív eredményt, akkor verifikálásképp egy harmadik, ugyancsak specifikus tesztre is szükség lehet.

TERCIER (KÉSŐI) SZIFILISZ A szerodiagnózis főként a specifikus tesztek eredményén alapul, mivel a lipoid tesztek érzékenysége már csak mintegy 70%-ra tehető, míg a TPHA/TPPA tesztek megőrzik 97%-os érzékenységüket.

NEUROSZIFILISZ Neurológiai szövődmények a szifilisz bármely stádiumában kialakulhatnak. Amennyiben a **szeropozitív betegnél a klinikai tünetek alapján felmerül a központi idegrendszer érintettsége is, úgy a liquor-VDRL vizsgálata a „gold standard” eljárás**, ami specifikus, de nem elég érzékeny módszer. A CDC (4) ajánlása szerint a reaktív VDRL liquor emelkedett fehérvérsejt számmal ($>5/\text{mm}^3$), valamint emelkedett liquor fehérjével ($>40 \text{ mg/dl}$) a neuroszifilisz diagnózisát támasztja alá. A FTA-Abs vizsgálat elvégzése javasolt lehet, mivel negativitása megbízhatóbban zárja ki a diagnózist. A PCR alapú direkt eljárások szerepe elsőrendű fontosságú a korai fertőző syphilisben észlelt központi idegrendszeri érintettség esetén.

GYNO7/003



GYNOFLOR

hüvelytabletta



MEDICO UNO

CONNATALIS SZIFILISZ A teljes klinikai/radiológiai kivizsgálás mellett többféle laboratóriumi módszert célszerű igénybe venni. Szerológiai szempontból számos tényező bonyolítja a vizsgálatok értékelését (anyai ellenanyagok jelenléte a gyermek vérében, az anya komplett/inkomplett kezelése, a magzat éretlen immunrendszere stb.). Párhuzamosan kell beállítani az anya és a gyermek szérummintáit (köldökzsinórvér a kontaminálódás veszélye miatt nem alkalmas), és meg kell határozni az RPR/VDRL titert.

Az anyai IgG transzplacentáris átjutása miatt a lipoid tesztek nem fertőzött gyermekeknél is pozitivitást mutathatnak. Pozitív esetben azonban a gyermek mintájában **minimum négyszeresét** észleljük az anyai szérum titerértékének (5, 6). A specifikus tesztekkel (ELISA, Western blot) IgM kimutatásra kell törekednünk, emellett a gyermek szöveteiből, testnedveiből (liquor, nasalis váladék stb) PCR alapú tesztekkel, vagy sötétlátóteres vizsgálattal a direkt kórokozó-kimutatót célszerű megkísérteni (7, 8). A negatív IgM teszt önmagában azonban nem zárja ki a diagnózist!

A KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁNAK SZEROLÓGIAI ÉRTÉKELÉSE

SZERZETT, KORAI FERTŐZŐ SZIFILISZ A terápia hatékonyságának megítélése a tünetek remissziója mellett az aspecifikus, **kvantitatív szerológiai vizsgálatok** (RPR/VDRL) meghatározott időközönként, (az első évben 3 havonta, a második évben 6 havonta) történő ismétlésén és az eredmények összehasonlító értékelésén alapul (5, 12).

Sikeresebb mondható a terápia, ha az elsődleges szeropozitív (syphilis I szeropozitív) diagnózissal kezelt betegeknek egy éven belül, szekunder és korai látens szifilisz betegeknek két éven belül a nem-treponemalis tesztek negatívvá válnak. Előfordulhat azonban, hogy a szakmai előírásoknak megfelelően alkalmazott penicillin-terápia ellenére sem válnak negatívvá a nem-specifikus tesztek, illetve titerük lényegében nem változik (perzisztálnak az aspecifikus ellenanyagok, szerorezisztencia állapota) (1, 14, 15).

Ha a kezelést követően 1 év múlva sem észlelünk értékelhető titercsökkenést, akkor a kezelést meg kell ismételni. A szerológiai rezisztenciát mutató esetekben a szakmai előírásnak megfelelően a második év végén feltétlenül indokolt a neurológiai vizsgálat.

Ha az RPR/VDRL titer a gondozott betegeknek két hígítási egységgel vagy többel megemelkedik, azt minden esetben **reinfekcióként** kell értékelni. A hazai gyakorlatban a szifilisz miatt kezelt betegeknek a kezelés megkezdése előtt HIV preteszt tanácsadás is történik. Ezt

követően a beteg beleegyezésével minden egyes vérvétel nem csak a szifilisz szerológiai kontroll, hanem egyúttal HIV szűrővizsgálat céljából is történik. Ennek köszönhetően számos esetben észleltünk HIV szerokonverziót a szifilisz miatt gondozott betegeinknél.

A terápias kudarc a penicillin injekcióval kezeltéknél általában nem várható, jóllehet a szakirodalomban számos utalást találhatunk (16, 17)

A specifikus tesztek (TPPA/TPHA, ELISA, WESTERN blot) az esetenként tartósan perzisztáló specifikus ellenanyagválaszt detektálják, épp ezért alkalmatlanok a fertőzés aktivitásának megítélésére. E tesztek kvantitatív kivitelezése felesleges, akár megtervezhető is lehet.

CONNATALIS SZIFILISZ A megfelelően kezelt újszülöttek fél-éves korukra már nem mutatnak reaktivitást az aspecifikus tesztekkel. Emelkedő vagy stabil titerek esetén azonban újabb kivizsgálást/kezelést kell fontolóra venni. A specifikus treponema-tesztek a felnőttkori szifiliszhez hasonlóan a kisdedeknél sem alkalmasak a terápia monitorozására. Az anyai specifikus ellenanyagok 15 hónapos koron túl már nem mutathatók ki a gyermekek szervezetéből, épp ezért 18 hónapos kortól a specifikus tesztek (legalább két különféle teszt!) pozitivitása congenitális szifilisz igazol (4, 6).

LABORDIAGNOSZTIKAI LEHETŐSÉGEINK

A helyi járványügyi viszonyok, laboratóriumi/pénzügyi lehetőségek figyelembevételével a világ számos országában a szifilisz-surveillance terén különféle protokollok honosodtak meg.

Az ELISA tesztek megjelenése előtt Európában hagyományosan a TPHA vált a szűrés legelterjedtebb eszközévé, míg az Egyesült Államokban erre a célra elsődlegesen az RPR/VDRL teszteket javasolták. A korábbi, WHO ajánlást követő **TPHA és RPR/VDRL alapú szűrést** az Egyesült Királyságban a laboratórium kapacitásától függően **IgG- és IgM-detektáló ELISA- vagy TPPA-alapú szűrés váltotta fel**. A magas szenzitivitású ELISA ugyanis megfelelő alternatívát nyújt, ráadásul az RPR/VDRL és TPHA módszerekkel szemben automatizálható és objektív értékelést tesz lehetővé (18, 19).

A különféle módszertani ajánlások zöme megegyezik abban, hogy a szifilisz diagnosztikában **különféle elven alapuló tesztek kombinációja** ajánlott (1, 3, 4, 6, 15, 20). Ha ugyanis más elven működik a konfirmáló teszt, mint a szűrőteszt, akkor minimális az esélye az álpozitív eredmények egybeesésének. Ennek értelmében például pozitív ELISA szűrővizsgálati eredménye-



GYNOFLOR
hüvelytabletta



ket Western blottal, ill. TPHA-val lehet megerősíteni, és fordítva, pozitív TPHA szűrővizsgálati eredményeiket ELISA teszttel lehet verifikálni (19, 20). Verifikálás céljára jelenleg a **Western blot** az elérhető legspecifikusabb technika (21).

AZ EGYES TESZTEK ALKALMAZÁSÁNAK INDIKÁCIÓI

- Alacsony prevalenciájú populációban (ahol alacsony az átfertőzöttség mértéke, azaz a specifikus ellenanyagra pozitív egyének aránya) **specifikus tesztekkel célszerű szűrést végezni**, mely egyből meghatározza azok csoportját, akik életük során fertőződésen estek át. Ezt követően az infekció aktiválásának megítéléséhez **kvantitatív lipoid tesztek**et kell alkalmazni (3).
- Magas prevalenciájú populációban (prostituáltak, rabok, pornószínészek, promiszkus egyének, homoszexuális férfiak stb.) épp ellenkezőleg, a **szűrésre aspecifikus tesztek**et javasolnak, és a pozitív eredményeket **specifikus módszerekkel kell megerősíteni** (3). A megfelelően kezelt egyének zöme így kiesik a vizsgálat köréből, ami egyszerűsíti a kezelésre szoruló betegek felkutatását. Negatív esetben viszont a már említett prozóna jelenség, valamint a HIV fertőzés esélyét is szem előtt kell tartani!
- Az alacsony prevalenciájú, ám epidemiológiai szempontból kiemelkedő jelentőségű csoportban (terhesek, vradók, szervdonorok) az **aspecifikus tesztekkel végzett szűrést ELISA, TPHA, Western blot módszerrel ajánlott kombinálni**.
- Primer/szekunder stádiumú szifiliszre gyanús tünetekkel jelentkező betegek, szexuális kontaktusok szerológiai kivizsgálását az előbbi csoporthoz hasonlóan ajánlott végezni.
- Késői szifilisz diagnózist a tünetmentes/tünetes (pl. pszichiátriai, neurológiai) betegeknél egyaránt **három teszt eredményére** kell alapozni. (Aspecifikus tesztekkel történő szűrés + két különféle, specifikus – pl. ELISA+ TPHA – teszttel történő verifikálás).

ÖSSZEFOGLALÁS

A betegség igen korai, szeronegatív szakaszát leszámítva, amikor a kórokozó közvetlen kimutatására kell törekednünk, a szerológia a szifilisz valamennyi klinikai stádiumában a diagnózis pilléréül szolgál és segíti a venerológus munkáját. Mindemellett fontos szerepet tölt be a terápiás hatékonyság kontrollálásában és a reinfekció lehetőségének megítélésében.

A fel nem ismert, kezeletlen szifilisz horizontális/vertikális terjedése súlyos következményekkel fenyeget; épp ezért komoly kötelessége és felelőssége a témá-

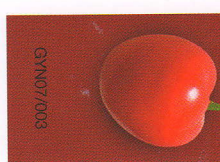
ban érintett klinikusoknak, hogy nyomon kövessék a laboratórium nyújtotta diagnosztikus lehetőségek fejlődését és naprakészen, a **tünettannal, anamnézissel, járványügyi adatokkal összevetve** értelmezni, alkalmazni tudják a kapott eredményeket.

A laboratóriumokban alkalmazott teszteknel a szakmai szempontoknak kell prioritást élvezniük, azaz kiemelkedő minőségű, körkísérletekben validált, reprodukálható és megbízható eredményt adó szűrő- és verifikáló tesztet kell választani, (a CE jelzés önmagában ugyanis semmit nem árul el egy teszt gyakorlati értékéről). A jártassági körvizsgálatokban való folyamatos részvétel, és a minőségbiztosítási szabályok szem előtt tartása a szifilisz-szerológiával foglalkozó laboratóriumok számára is elengedhetetlen (22).

A Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma által 2002-ben közreadott „Módszertani levél a szexuális úton terjedő infekciók kivizsgálásához és kezeléséhez” még nem tartalmazta az újabb szerodiagnosztikai módszerekre vonatkozó ajánlásokat (8). Mielőbb szükség lenne e témában a kiegészítések, módosítások, javaslatok megfogalmazására, valamint arra, hogy a szifilisz diagnosztikai eljárások hazai protokollja aktualizált formában újulhasson meg.

IRODALOM

1. Ratnam S: The laboratory diagnosis of syphilis. Canadian STI Best Practice Laboratory Guidelines. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005; 16:45-51
2. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH: Laboratory Diagnosis and Interpretation of Tests for Syphilis. Clin Microbiol Rev 1995; 8:1-21.
3. STI Diagnostic Group: Guidelines for the laboratory diagnosis of syphilis in East-European countries. (Sexual and Reproductive Health (SRH) Network; 2007
4. Nesteroff S: Serology: Syphilis. 2004 RCPA Serology QAP pp.1-14
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2006; MMWR 55:RR-11
6. Goh BT, van Voorst Vader P C: European guideline for management of syphilis. Int J STD&IDS 2001; 1(Suppl 3): 14-26
7. Talha E, Kemény B, Horváth I et al: Syphilis PCR: T.pallidum molekuláris kimutatása szeronegatív esetekben. Bőrgyógy.Vener.Szle 2003;79:65-68
8. Petrovay F, Balla E, Boross K: Treponema pallidum nested PCR gyakorlati jelentősége a szifilisz-diagnosztikában. STD és Genitális Infektológia 2008;2: 167-169.
9. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH et al.: Serologic response to treatment of infectious syphilis. Ann Intern Med 1991;114:1005-9.
10. Smith G, Holman RP: The Prozone Phenomenon with Syphilis and HIV-1 Co-infection. South Med J 2004; 97(4):379-382
11. Lewis DA, Young H: Syphilis. Sex Transm Inf 2006;82:13-15
12. Módszertani ajánlás „Szexuális úton terjedő infekciók kivizsgálására és kezelésére.” Egészségügyi Közlöny 52.évfolyam, 11.szám (2002.május 23.)1509-1518
13. Luger A F, Schmidt B L, Kaulich M: Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. Int J STD&AIDS 2000;11:224-234
14. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF et al: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human



GYNOFLOL
hüvelytabletta

