

# Syphilis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: early and late syphilis

## Kiła. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: kiła wczesna i późna

Anna Wojas-Pelc<sup>1</sup>, Maciej Pastuszczyk<sup>1</sup>, Agnieszka B. Serwin<sup>2</sup>, Iwona Rudnicka<sup>3</sup>, Sławomir Majewski<sup>3</sup>, Rafał Czajkowski<sup>4</sup>, Iwona Flisiak<sup>2</sup>, Waldemar Placek<sup>5</sup>, Joanna Maj<sup>6</sup>, Romuald Maleszka<sup>7</sup>, Lidia Rudnicka<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Białystok, Poland

<sup>3</sup>Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases, and Immunodermatology, Medical College in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases, and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

<sup>6</sup>Department of Dermatology, Venereology, and Allergology, Wrocław Medical University, Poland

<sup>7</sup>Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

<sup>8</sup>Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Chorób Skóry i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 563–581

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.79169>

### ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
prof. dr hab. med. Anna Wojas-Pelc  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
ul. Skawińska 8  
31-066 Kraków  
tel./faks: +48 12 430 52 66,  
wew. 74 00  
e-mail: [wojaspelca@su.krakow.pl](mailto:wojaspelca@su.krakow.pl)

Syphilis (lues) is a systemic bacterial disease caused by *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, which is mainly sexually transmitted or can be acquired by an unborn foetus via the placenta. Due to its numerous symptoms, including various cutaneous and mucosal manifestations, diagnosis and treatment should be performed by dermatology and venereology experts. The incidence of syphilis has been increasing in the last years and syphilis has become a significant epidemiological problem in contemporary medicine. Contrary to a number of other infectious diseases, etiological agents of syphilis have never been cultured. Thus, diagnostic standards are based on indirect methods, such as serological tests. They are also used for monitoring treatment efficacy. Parenteral penicillin remains the gold standard in therapy of syphilis. Part 1 of recommendations discusses in detail the clinical presentation, diagnostics, and treatment of early and late syphilis, excluding central nervous system syphilis and syphilis in pregnancy.

### STRESZCZENIE

Kiła (*syphilis, lues*) jest układową chorobą bakteryjną wywołaną przez krętka błędnego (*Treponema pallidum* subsp. *pallidum*) przenoszoną głów-

nie poprzez kontakty seksualne lub u kobiet w ciąży przez łożysko na płód. Ze względu na bogatą symptomatologię obejmującą skórę oraz błony śluzowe diagnostyka i leczenie kiły powinny pozostawać w kompetencjach specjalistów z zakresu dermatologii i wenerologii. Częstość zachorowań na kiłę od kilku lat stale się zwiększa, co powoduje, że choroba jest istotnym problemem epidemiologicznym współczesnej medycyny. W przeciwieństwie do wielu innych chorób zakaźnych, dotychczas nie opracowano metod hodowli czynnika etiologicznego kiły. Standardem diagnostycznym są metody pośrednie, takie jak odczyny serologiczne. Testy serologiczne wykorzystywane są również w monitorowaniu efektów leczenia. Złotym standardem terapeutycznym w kile jest penicylina podawana parenteralnie. W części pierwszej rekomendacji omówiono szczegółowo obraz kliniczny, postępowanie diagnostyczne i lecznicze w przypadku kiły wczesnej i późnej z wyłączeniem kiły ośrodkowego układu nerwowego oraz kiły u kobiet w ciąży.

**Key words:** syphilis, recommendation, Polish Dermatological Society.

**Słowa kluczowe:** kiła, rekomendacje, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne.

## ETIOPATHOGENESIS OF SYPHILIS

Syphilis (lues) is a bacterial sexually transmitted disease caused by *treponema pallidum* (*Treponema pallidum*, subsp. *pallidum*). The infection may be also transmitted to the foetus in the mother (congenital syphilis). Seldom is the infection caused by blood or blood product transfusion [1].

## CLINICAL PRESENTATION

Figure 1 presents a schematically natural (i.e. without treatment) course of an infection with *treponema pallidum* in people [2-5].

Primary syphilis includes one (typically) or more painless ulcerations (a primary symptom). The site of the primary symptom depends on the nature of a sexual contact that resulted in an infection (penis, vagina, vulva, anal skin area, anal canal, or oral cavity). The ulcerations are accompanied by an enlargement of regional lymph nodes, which are painless and mobile. Lesions that have not been cured heal within 2-6 weeks in most cases, and do not leave scars.

Secondary syphilis is a result of a haematogenous spread of *treponema pallida*. Clinical presentation includes skin and mucosal lesions accompanied by atypical general symptoms such as fever, malaise, sore throat, or joint pain. A typical exanthema in secondary syphilis is macular or sometimes papular that, first and foremost, appears on the trunk and is the most visible on its sides. Then, maculopapular lesions with characteristic peripheral scales appear, mainly on palms and soles. In

## ETIOPATOGENEZA KIŁY

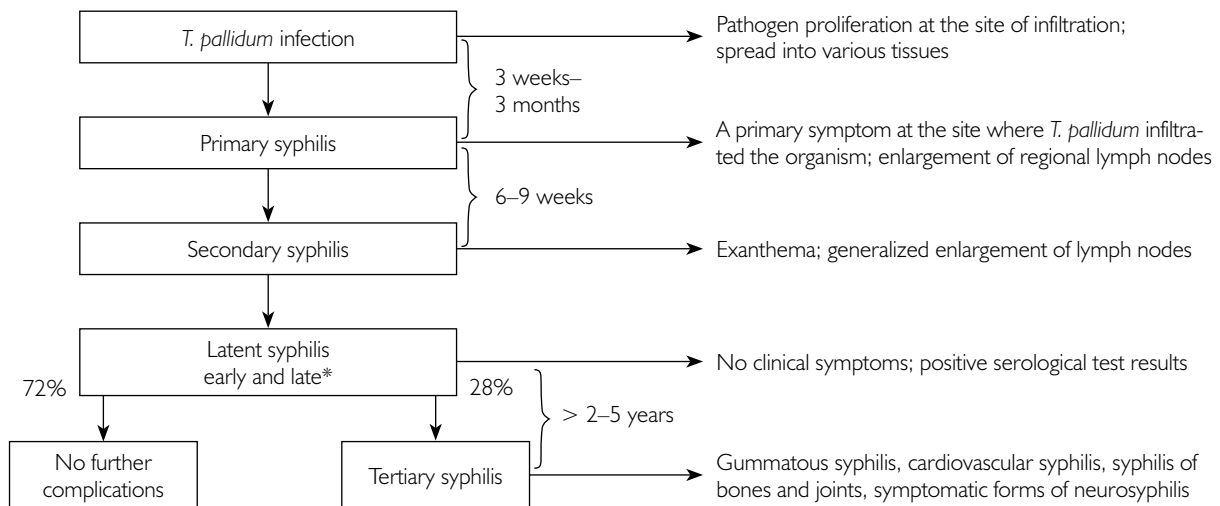
Kiła (*syphilis, lues*) jest bakteryjną chorobą przenoszoną głównie poprzez kontakty seksualne wywołaną przez krętka bladego (*Treponema pallidum* subsp. *pallidum*). Zakażenie może być również przeniesione na płód przez kobietę ciężarną (kiła wrodzona). Rzadko zakażenie może być skutkiem przetoczenia krwi i produktów krwiopochodnych [1].

## OBRAZ KLINICZNY

Na rycinie 1 przedstawiono schematycznie naturalny (tj. bez leczenia) przebieg zakażenia krętkiem bladym u ludzi [2-5].

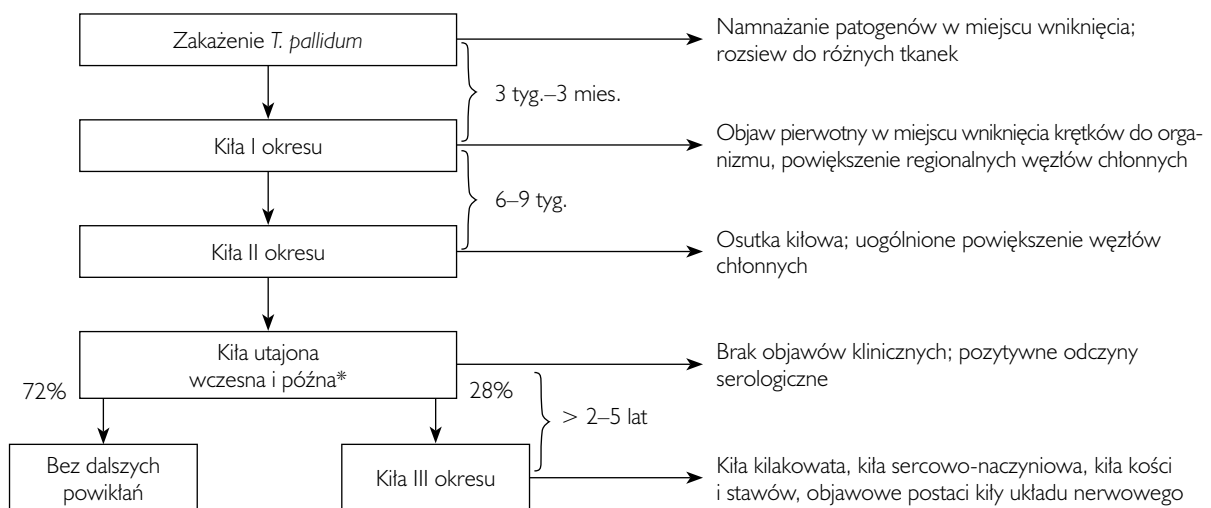
W kile I okresu występuje jedno (typowo) lub więcej niebolesnych owrzodzeń (objaw pierwotny). Lokalizacja objawu pierwotnego zależy od charakteru kontaktu seksualnego, podczas którego doszło do zakażenia (członek, pochwa, srom, skóra okolicy odbytu, kanał odbytu, jama ustna). Owrzodzeniu towarzyszy powiększenie regionalnych węzłów chłonnych, które są niebolesne i przesuwalne względem podłoża. Zmiany nieleczone goją się najczęściej w czasie 2-6 tygodni, zwykle bez pozostawienia blizny.

Kiła II okresu jest skutkiem krwiopochodnego rozsiewu krętków białych. Na obraz kliniczny składają się zmiany skórne i śluzówkowe, którym towarzyszą nietypowe objawy ogólne, takie jak podwyższona ciepłota ciała, złe samopoczucie, ból gardła lub dolegliwości bólowe stawów. Typowym dla kiły II okresu wykwitem skórny jest plamista lub, rzadziej, grudkowa osutka, która przede wszystkim zajmuje tułów, a najbardziej



\*Early – < 1 year, late – infection lasting > 1 year.

Figure 1. Natural course of an infection with *Treponema pallidum*



\*wczesna – < 1 rok, późna – zakażenie trwające > 1 rok.

Rycina 1. Schemat naturalnego przebiegu zakażenia krętkiem białym

less typical cases, exanthema in secondary syphilis may resemble psoriasis, lichen planus, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, pityriasis rosea, and many other dermatological disease entities.

Tertiary syphilis develops after several years of non-treating the infection. The disease may be latent or symptomatic. The most significant problems may be related to the nervous system and the cardiovascular system.

Congenital syphilis is secondary to foetal infection via the placenta in a sick mother. The risk of transmitting the infection into the foetus in cases of untreated syphilis in the mother depends on the duration of the mother's infection and the gestational age. Women suffering from early syphilis (i.e. up to a year after the initial infection), and the ones who contracted the infection within the period from becoming pregnant to the 7<sup>th</sup> month of pregnancy are

widoczna jest na jego bocznych powierzchniach. Kolejno pojawiają się zmiany plamisto-grudkowe z charakterystycznym obwodowym złuszczeniem, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni dłoniowej rąk i podeszwach stóp. W mniej typowych przypadkach osutka w przebiegu kiły II okresu może przypominać łuszczycę, liszaj płaski, przyłuszczycę ostrą, łupież różowy Giberta oraz wiele innych jednostek dermatologicznych.

Kiła III okresu występuje po kilku latach trwającego, nieleczonego zakażenia. Choroba może przebiegać w sposób utajony lub objawowy. Najistotniejsze problemy mogą dotyczyć przede wszystkim układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego.

Kiła wrodzona jest następstwem zakażenia płodu przez chorą matkę. Ryzyko przeniesienia zakażenia na płód w przypadku nieleczonej kiły u matki zależy od czasu trwania zakażenia u matki i wieku ciąży.

at highest risk [6, 7]. It is thought that an untreated mother can transmit the disease onto a foetus for at least 4 years after her initial infection (ditto) [6, 7]. Consequences of a foetal infection may include death of the foetus, miscarriage, premature delivery, death in newborns, and giving birth to a child with congenital symptomatic or latent syphilis. Marks of congenital syphilis are permanent lesions within skin, mucous membranes and other organs as well as systems that are secondary to past or present infection [2-5].

## IDENTIFICATION OF SYPHILIS

It is recommended to perform screenings for syphilis routinely in pregnant women, blood donors, organ donors, the HIV-, HCV-, HBV-, and HAV-infected patients as well as patients treated for other sexually transmitted infections [8]. Serological tests for syphilis need to be recommended to every woman who experienced a miscarriage after the 20<sup>th</sup> week [9]. Table 1 presents a diagram of recommended screenings for syphilis [10].

A special attention should be paid to the need for regular screenings for syphilis in HIV-patients, especially the men who have sex with men (MSM). However, the examinations should not be limited only to eliminating or confirming syphilis upon HIV diagnosis. Due to the fact that these patients engage in risky and numerous sexual relations, they may contract syphilis in the future [11]. Moreover, syphilis reinfections are also more frequent in this group [12, 13]. Commencing an antiretroviral therapy, which is connected to necessary regular medical appointments (measuring

Największe ryzyko występuje u kobiet chorych na kiłę wczesną (tj. do roku od zakażenia) i w sytuacji, gdy do infekcji matki doszło w okresie od początku ciąży do 7. miesiąca ciąży [6, 7]. Uważa się, że nieleczona matka jest zakaźna dla płodu przez co najmniej 4 lata od momentu, kiedy sama uległa zakażeniu (jw.) [6, 7]. Skutkiem zakażenia płodu może być obumarcie płodu, poronienie, poród przedwczesny, śmierć dziecka po urodzeniu, urodzenie dziecka z kiłą wrodzoną objawową lub utajoną. Znamionami kiły wrodzonej określa się trwałe zmiany w obrębie skóry, błon śluzowych oraz innych narządów i układów, które powstały wskutek przebytego i czynnego zakażenia [2-5].

## IDENTYFIKACJA PRZYPADKÓW KIŁY

Rekomenduje się, aby badania przesiewowe w kierunku kiły rutynowo wykonywać u kobiet w ciąży, krwiodawców, dawców narządów, osób zakażonych HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu A (HAV), B (HBV), C (HCV) oraz pacjentów leczonych z powodu innych zakażeń przenoszonych drogą płciową [8]. Badanie serologiczne w kierunku kiły należy zaproponować każdej kobiecie, u której doszło do utraty ciąży po 20. tygodniu [9]. W tabeli 1 przedstawiono schemat zalecanych badań przesiewowych w kierunku kiły [10].

Na szczególną uwagę zasługuje konieczność regularnego wykonywania badań przesiewowych w kierunku kiły u pacjentów zakażonych HIV, zwłaszcza mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami (*men who have sex with men* – MSM). Nie należy ograniczać się jedynie do wykluczenia lub potwierdzenia kiły w momencie rozpoznania HIV. Pacjenci ci, w związku z podejmowaniem ryzykownych

Table 1. Recommended screenings for syphilis in chosen groups

A pregnant woman	Upon the first gynaecological appointment associated with pregnancy; in case the result is negative, additional screening in the second half of the pregnancy [10]
The HIV-infected	Every 3–6 months with simultaneous control of viraemia and CD4+ numbers
The HCV-infected	Upon the first appointment associated with infection diagnosis
The HBV-infected	Upon the first appointment associated with infection diagnosis
Gonorrhoea	After 4 weeks from the appointment associated with infection diagnosis; in case the result is negative, after another 6 weeks
<i>Chlamydia</i> infection	
Infections with <i>Ureaplasma</i> and <i>Mycoplasma</i>	
Anogenital venereal warts	Upon the appointment associated with diagnosis

Tabela 1. Schemat zalecanych badań przesiewowych w kierunku kiły w wybranych grupach

Kobiety w ciąży	Przy pierwszej wizycie ginekologicznej związanej z ciążą, a w przypadku wyniku ujemnego – dodatkowo w drugiej połowie ciąży [10]
Zakażeni HIV	Co 3–6 miesięcy jednocześnie z kontrolą wirerii i liczby komórek CD4+
Zakażeni HCV	Przy pierwszej wizycie związanej z rozpoznaniem zakażenia
Zakażeni HBV	Przy pierwszej wizycie związanej z rozpoznaniem zakażenia
Rzeżączka	Po 4 tygodniach od wizyty związanej z rozpoznaniem zakażenia, a w przypadku wyniku ujemnego – po kolejnych 6 tygodniach
Zakażenia <i>Chlamydia</i>	
Zakażenia <i>Ureaplasma</i> i <i>Mycoplasma</i>	
Kłykciny kończyste	Przy wizycie związanej z rozpoznaniem

the level of viraemia, number of CD4+ cells, dispensing drugs), provides appropriate conditions for optimal epidemiological supervision over this group of patients.

Furthermore, it is recommended that blood serological tests for syphilis should be performed in patients with neurological symptoms, such as sudden loss of sight or sudden impairment of the sight organ with an unclear cause, sudden loss of hearing with an unclear cause, cerebrospinal meningitis with unknown aetiology, sudden impairment of other cranial nerves with an unclear cause, ischaemic stroke, including a transient ischaemic attack, especially in people < 40 years of age, rapidly progressive dementia, especially in people < 60 years of age [14]. Blood serological tests for syphilis should be also considered in patients undergoing psychiatric treatment, in whom symptoms appeared suddenly, and the entire clinical presentation does not allow for a firm diagnosis.

#### EARLY AND LATE SYPHILIS – DEFINITIONS

Due to different treatment methods, it is necessary to determine the period of infection. Early syphilis is defined as an infection that lasts not longer than a year, whereas late syphilis is an infection that lasts longer than a year. Early syphilis includes primary syphilis, secondary syphilis, and early latent syphilis. Late syphilis includes tertiary syphilis and late latent syphilis. Gummatous syphilis and cardiovascular syphilis are defined as tertiary syphilis; however, central nervous system (CNS) syphilis is not. Central nervous system syphilis may occur at every stage of an infection with *treponema pallidum* (both in early and late syphilis). Latent syphilis is an infection characterized by positive blood serological test results for syphilis and the lack of clinical symptoms typical for

i licznych kontaktów seksualnych, mogą zachorować na kiłę w przyszłości [11]. W tej grupie obserwuje się także częstsze ponowne zakażenia [12, 13]. Podjęcie leczenia antyretrowirusowego, które wiąże się z regularnymi wizytami lekarskimi (oznaczanie poziomu wirerii, liczby komórek CD4+, wydawanie leków), stwarza warunki do optymalnego nadzoru epidemiologicznego nad tą grupą pacjentów.

Zaleca się także, aby badania serologiczne krwi w kierunku kiły wykonać u pacjentów z objawami neurologicznymi, takimi jak nagła utrata wzroku lub nagłe upośledzenie funkcji narządu wzroku o nieznannej przyczynie, nagła utrata słuchu o nieznannej przyczynie, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o nieznannej etiologii, nagłe zaburzenia funkcji innych nerwów czaszkowych o nieznannej przyczynie, udar niedokrwienny mózgu, w tym przemijający atak niedokrwienny (*transient ischemic attack* – TIA), zwłaszcza u osób < 40. roku życia, szybko postępujące zespoły otępienne, szczególnie u osób < 60. roku życia [14]. Badania serologiczne krwi w kierunku kiły należy rozważyć także u pacjentów leczonych psychiatrycznie, u których objawy wystąpiły nagle, a całość obrazu klinicznego nie pozwala na postawienie pewnej diagnozy.

#### KIŁA WCZESNA I PÓŻNA – DEFINICJE

Ze względu na odmienne postępowanie lecznicze istotne jest ustalenie okresu zakażenia. Kiłę wczesną definiuje się jako zakażenie trwające nie dłużej niż rok, a kiłę późną jako trwającą dłużej niż rok. Kiła wczesna obejmuje kiłę I okresu (*primary syphilis*) oraz II okresu (*secondary syphilis*) i kiłę utajoną wczesną. Kiła późna obejmuje tzw. kiłę III okresu (*tertiary syphilis*) i kiłę utajoną późną. Jako kiłę III okresu definiuje się kiłę kilakowatą i kiłę sercowo-naczyniową, ale nie kiłę ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

**Table 2.** Criteria for diagnosing early latent syphilis

Positive serological test results for syphilis and no clinical symptoms typical for primary and secondary syphilis and within the past 12 months: (at least 1 from the following):
a) documented seroconversion in tests for syphilis (from negative to positive results)
b) at least fourfold (i.e. with 2 dilutions) increase in nontreponemal test titre as compared with a previous result
c) history suggesting occurrence of symptoms typical for primary or secondary syphilis
d) history suggesting that a patient's partner was treated for early syphilis (primary, secondary, or latent)
e) history suggesting exposure (e.g. casual unprotected sexual intercourse, treatment due to another sexually transmitted infection)

**Table 2.** Kryteria rozpoznania kiły utajonej wczesnej

Dodatnie odczyny serologiczne krwi w kierunku kiły oraz brak objawów klinicznych typowych dla kiły I i II okresu oraz w czasie ostatnich 12 miesięcy: (przynajmniej 1 z poniższych):
a) udokumentowana serokonwersja odczynów kilowych (z wyników ujemnych do dodatnich)
b) co najmniej 4-krotny (tj. o 2 rozcieńczenia) wzrost miana odczynu niekrętkowego w porównaniu z poprzednim wynikiem
c) wywiad sugerujący występowanie objawów typowych dla kiły I lub II okresu
d) wywiad wskazujący, że partner pacjenta był leczony z powodu kiły wczesnej (I, II okresu lub utajonej)
e) wywiad wskazujący na ekspozycję (np. przygodny kontakt seksualny bez zabezpieczenia, leczenie z powodu innego zakażenia przenoszonego drogą płciową)

primary, secondary and tertiary syphilis [2, 15]. Table 2 present criteria for diagnosing latent syphilis. In other cases (not mentioned in Table 2 sections a–e) of asymptomatic patients with positive blood serological test results, a late latent syphilis should be diagnosed [14, 16].

## DIAGNOSIS OF SYPHILIS

### Direct methods of identification

Dark ground microscopy (DGM) and other methods used for direct identification of treponemata (polymerase chain reaction – PCR, immunohistochemistry, silver staining) allow for firm diagnosis of early syphilis (primary and secondary). The best specimens for diagnostic purposes in the above-mentioned methods are the following: a discharge from primary ulceration or skin lesions (DGM, PCR), tissue (immunohistochemistry, silver staining), and placenta (PCR). However, the methods are characterized by insufficient sensitivity and specificity in cases when blood and cerebrospinal fluid are examined. Furthermore, they do not allow for monitoring the treatment effects. It is believed that DGM is time-consuming, subjective and inadvisable in cases of diagnosing lesions found in the oral cavity and anal area [17, 18].

### Serological tests

Diagnosis of syphilis

Table 3 presents treponemal and nontreponemal serological tests available in Poland.

In order to diagnose syphilis it is necessary to perform at least two blood serological tests, including one treponemal and one nontreponemal test mandatorily [19]. Polish Dermatological Society recommends that dermatological clinics not connected to hospitals should have an opportunity to perform at least one kind of nontreponemal test and one kind of treponemal test. Standardly, waiting for the test results should not last longer than 2 weeks. If the wa-

kiła OUN może wystąpić na każdym etapie zakażenia krętkiem bladym (zarówno w kile wczesnej, jak i późnej). Kiła utajona to zakażenie charakteryzujące się dodatnimi odczynami serologicznymi krwi w kierunku kiły i brakiem objawów klinicznych typowych dla kiły I, II i III okresu [2, 15]. Kryteria rozpoznania kiły utajonej wczesnej przedstawiono w tabeli 2. W pozostałych przypadkach (niewymienionych w tabeli 2 w punktach a–e), u pacjenta bez objawów choroby z dodatnimi odczynami serologicznymi krwi należy rozpoznać kiłę utajoną późną [14, 16].

## DIAGNOSTYKA KIŁY

### Metody identyfikacji bezpośredniej

Badanie w ciemnym polu widzenia (CPW) i inne metody bezpośredniej identyfikacji krętków (polimerazowa reakcja łańcuchowa, *polymerase chain reaction* – PCR, metoda immunohistochemiczna, metoda barwieniem srebrem) umożliwiają pewne rozpoznanie kiły wczesnej (I i II okresu). Najlepszym materiałem diagnostycznym w wymienionych metodach jest wydzielina z owrzodzenia pierwotnego lub ze zmian skórnych (CPW, PCR), tkanka (metoda immunohistochemiczna, metoda barwieniem srebrem) oraz łożysko (PCR). Metody te charakteryzują się jednak niewystarczającą czułością i swoistością diagnostyczną, gdy badamy krew i płyn mózgowo-rdzeniowy. Ponadto nie umożliwiają monitorowania efektów leczenia. Uważa się, że badanie w CPW jest czasochłonne, subiektywne i niewskazane w przypadku diagnostyki zmian zlokalizowanych w jamie ustnej i okolicy odbytu [17, 18].

### Odczyny serologiczne

Rozpoznanie kiły

W tabeli 3 przedstawiono dostępne w Polsce serologiczne odczyny krętkowe i niekrętkowe.

Do rozpoznania kiły konieczne jest wykonanie co najmniej dwóch odczynów serologicznych krwi,

**Table 3.** Treponemal and nontreponemal serological tests available in Poland

Nontreponemal tests	Treponemal tests
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPR</li> <li>• VDRL</li> <li>• USR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPHA</li> <li>• TPPA</li> <li>• FTA-ABS</li> <li>• FTA</li> <li>• EIA/IgG</li> <li>• EIA/IgM</li> <li>• IgG and IgM Immunoblot</li> </ul>

RPR – rapid plasma reagin, VDRL – venereal disease research laboratory, USR – unheated serum reagin, TPHA – *Treponema pallidum* haemagglutination, TPPA – *Treponema pallidum* particle agglutination, FTA-ABS – fluorescent treponemal antibody absorption, FTA – fluorescent treponemal antibody, EIA – enzyme immunoassay.

**Tabela 3.** Serologiczne odczyny krętkowe i niekrętkowe dostępne w Polsce

Odczyny niekrętkowe	Odczyny krętkowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPR</li> <li>• VDRL</li> <li>• USR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPHA</li> <li>• TPPA</li> <li>• FTA-ABS</li> <li>• FTA</li> <li>• EIA/IgG</li> <li>• EIA/IgM</li> <li>• Immunoblot IgG i IgM</li> </ul>

RPR – rapid plasma reagin, VDRL – venereal disease research laboratory, USR – unheated serum reagin, TPHA – *Treponema pallidum* haemagglutination, TPPA – *Treponema pallidum* particle agglutination, FTA-ABS – fluorescent treponemal antibody absorption, FTA – fluorescent treponemal antibody, EIA – enzyme immunoassay.

iting period is longer, a given patient should be referred to another centre that can provide the medical service faster.

#### Nontreponemal tests

Nontreponemal tests detect a mixture of IgG and IgM heterophile antibodies against standardized mixture of cardiolipin, lecithin, and cholesterol. These antibodies may be detected only about the 6<sup>th</sup> week after the infection [18, 20].

Nontreponemal test titre correlates to a certain degree with disease's activity and is used to monitor patient's response to treatment. By the same token, positive nontreponemal test results should be provided in a quantitative form (i.e. titre) and not qualitative (positive/negative). Particular nontreponemal tests are different in terms of a used antigen (substrate) and the way in which results are interpreted. Thereby, results obtained by using different nontreponemal tests cannot be compared. Thus, serological follow-ups after the treatment should be done by using the same test that had initially been used in diagnostics, preferably in the same laboratory, and with the same reagents (same manufacturer) [2, 4, 5, 14]. Only nontreponemal tests can be used for serological follow-ups after the treatment. Thereby, performing or recommending to perform a whole set of serological tests for syphilis after the treatment (e.g. additional FTA, FTA-ABS, and TPHA, apart from nontreponemal tests) serves no purpose. It should be emphasized that it is a physician who is to decide on a scope and number of performed tests, and not a diagnostic laboratory.

#### Treponemal tests

Treponemal tests, such as TPHA, TPPA, and FTA-ABS detect a mixture of IgG and IgM specific antibodies against treponema pallidum antigens. In turn, enzyme immunoassays (EIAs) and chemiluminescence immunoassays (CIAs) enable to detect IgG and IgM specific antibodies. Treponemal tests show positive results in the 3<sup>rd</sup>-4<sup>th</sup> week of infection. IgM antitreponemal antibodies appear even earlier (about the 2<sup>nd</sup> week of infection) [21, 22]. However, the most recent research results show that IgM antibodies may be detected only in about 60% of patients with primary syphilis [23, 24]. Thus, a negative result does not rule out an infection. Therefore, one should be particularly cautious when making a clinical decision in such cases. Treponemal test titre does not correlate with disease's activity. In majority of patients, tests give positive results till the end of their lives. The result should be provided in a qualitative form (i.e. positive or negative). Despite the fact that some of

w tym obowiązkowo jednego niekrętkowego i jednego krętkowego [19]. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne zaleca, aby poradnie dermatologiczne niezwiązane z ośrodkami szpitalnymi miały możliwość wykonania co najmniej jednego rodzaju odczynu niekrętkowego i jednego rodzaju odczynu krętkowego. Za standard uważa się oczekiwanie na wyniki badań nie dłużej niż 2 tygodnie. Jeśli czas oczekiwania jest dłuższy, pacjenta należy skierować do ośrodka, który umożliwi szybszą realizację świadczeń.

#### Odczynu niekrętkowe

W odczynach niekrętkowych wykrywa się mieszaninę heterofilnych przeciwciał w klasie IgG i IgM skierowanych przeciwko wystandaryzowanej mieszaninie kardiolipiny, lecytyny i cholesterolu. Przeciwciała te mogą być wykryte dopiero ok. 6. tygodnia po zakażeniu [18, 20].

Miano odczynów niekrętkowych w pewnym stopniu koreluje z aktywnością choroby i służy monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Pozytywne wyniki odczynów niekrętkowych powinny być wydawane w postaci ilościowej (tj. miano), a nie jakościowej (tj. dodatni/ujemny). Poszczególne testy niekrętkowe różnią się zastosowanym antygenem (substratem) oraz sposobem interpretacji wyników, dlatego wyników uzyskanych różnymi testami niekrętkowymi nie da się porównać. Kontrola serologiczna po leczeniu powinna się odbywać z zastosowaniem tego samego testu, który służył pierwotnie w diagnostyce, wykonywanego najlepiej w tym samym laboratorium i z wykorzystaniem tych samych odczynników (tego samego producenta) [2, 4, 5, 14]. Do kontroli serologicznej po leczeniu można wykorzystywać wyłącznie odczynu niekrętkowe. Nie znajduje uzasadnienia praktyka wykonywania lub zlecenia po leczeniu kiły całego panelu kilku kilowych odczynów serologicznych (np. oprócz odczynu niekrętkowego, dodatkowo FTA, FTA-ABS i TPHA). Warto podkreślić, że o zakresie i liczbie wykonywanych odczynów powinien decydować lekarz, a nie laboratorium diagnostyczne.

#### Odczynu krętkowe

Odczynu krętkowe, takie jak TPHA, TPPA, FTA-ABS, wykrywają mieszaninę swoistych przeciwciał w klasie IgG i IgM skierowanych przeciwko antygenom krętka bladego. Odczynu immunoenzymatyczne (*enzyme immunoassay* – EIA) i chemiluminescencyjne (*chemiluminescence immunoassay* – CIA) umożliwiają natomiast wykrycie swoistych przeciwciał w klasie IgG lub IgM. Odczynu krętkowe pozytywizują się w 3.-4. tygodniu trwania zakażenia. Jeszcze wcześniej (ok. 2. tygodnia zakażenia) pojawiają się przeciwciała przeciwkrętkowe w klasie IgM [21, 22].

the treponemal tests require more advanced laboratory techniques (EIA, CIA), a higher sensitivity and specificity has not been proved for any of the above-mentioned treponemal tests. Thus, the tests may be considered equal [2, 4, 14].

Table 4 presents clinical conditions, in which so-called biological false positive reactions in nontreponemal serological test results may occur [25]. In rarer cases, false positive results may regard treponemal tests. Such situations were observed in some autoimmune diseases, especially if their course involves a considerable impairment in functioning of more than one organ, in pregnancy, and with Lyme disease [26]. Suspecting a false positive result of a treponemal test requires verification by performing another treponemal test. In such cases, it is recommended to use IgG immunoblot or ELISA [27]. Figures 2 and 3 demonstrate a procedure chart in cases of suspected false positive results of nontreponemal and treponemal serological tests, accordingly. The shown situations regard asymptomatic patients [2, 5, 14].

**Table 4.** Clinical conditions that may involve biological false positive nontreponemal test results

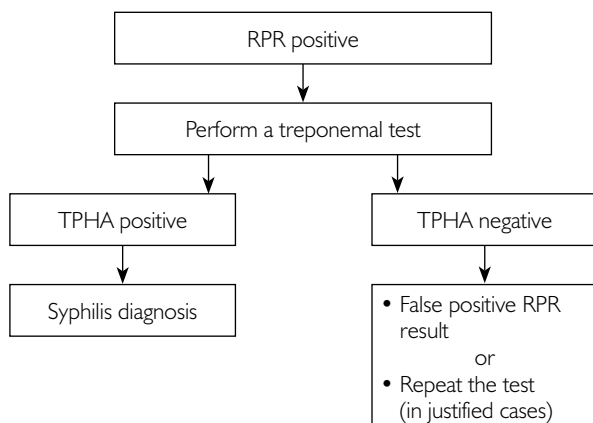
Acute – biological false positive result persists for < 6 months	Chronic – biological false positive result persists for > 6 months
<ul style="list-style-type: none"> <li>• After vaccinations</li> <li>• Early stage post myocardial infarction</li> <li>• After infectious diseases with high fever (malaria, haemorrhagic fever, pox, measles, influenza)</li> <li>• In pregnancy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In autoimmune diseases</li> <li>• In chronic viral hepatitis</li> <li>• In alcoholic liver disease</li> <li>• In cirrhosis</li> <li>• In neoplastic diseases</li> <li>• In people using intoxicants <i>i.v.</i></li> <li>• In the elderly</li> </ul>

Najnowsze wyniki badań wskazują jednak, że przeciwciała w klasie IgM można wykryć tylko u ok. 60% pacjentów z kiłą I okresu [23, 24]. Wynik ujemny nie wyklucza zakażenia. Należy w takich sytuacjach zachować szczególną ostrożność, podejmując decyzje kliniczne. Miano odczynów krętkowych nie koreluje z aktywnością choroby. Odczyny te u większości pacjentów są dodatnie do końca życia. Wynik powinien być wydawany w postaci jakościowej (tj. dodatni lub ujemny). Mimo że niektóre spośród odczynów krętkowych wymagają wykorzystania bardziej zaawansowanych technik laboratoryjnych (EIA, CIA), dotychczas nie udowodniono wyższej czułości i swoistości któregośkolwiek z wyżej wymienionych odczynów krętkowych. Odczyny te należy uznać za równoważne [2, 4, 14].

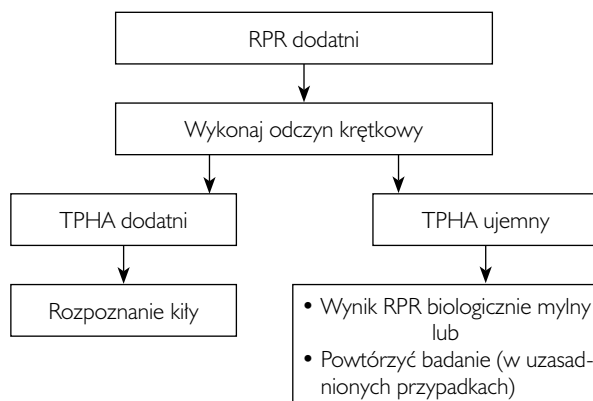
W tabeli 4 przedstawiono stany kliniczne, w których mogą wystąpić tzw. biologicznie mylne dodatnie (*biological false positive reactions*) wyniki serologicznych odczynów niekrętkowych [25]. W rzadszych przypadkach wyniki biologicznie mylne mogą dotyczyć odczynów krętkowych. Takie sytuacje stwierdzano w niektórych chorobach autoimmunologicznych, szczególnie jeśli

**Tabela 4.** Stany kliniczne, w których mogą się pojawić biologicznie mylne wyniki odczynów niekrętkowych

Ostre – biologicznie mylny wynik dodatni utrzymuje się < 6 miesięcy	Przewlekłe – biologicznie mylny wynik dodatni utrzymuje się > 6 miesięcy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po szczepieniach</li> <li>• Wczesny okres po zawale mięśnia sercowego</li> <li>• Po przebyciu chorób zakaźnych przebiegających z gorączką (malaria, gorączki krwotoczne, ospa, odra, grypa)</li> <li>• W ciąży</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W chorobach autoimmunologicznych</li> <li>• W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby</li> <li>• W alkoholowej chorobie wątroby</li> <li>• W marskości wątroby</li> <li>• W chorobach nowotworowych</li> <li>• U osób stosujących dożylne środki odurzające</li> <li>• U osób w podeszłym wieku</li> </ul>

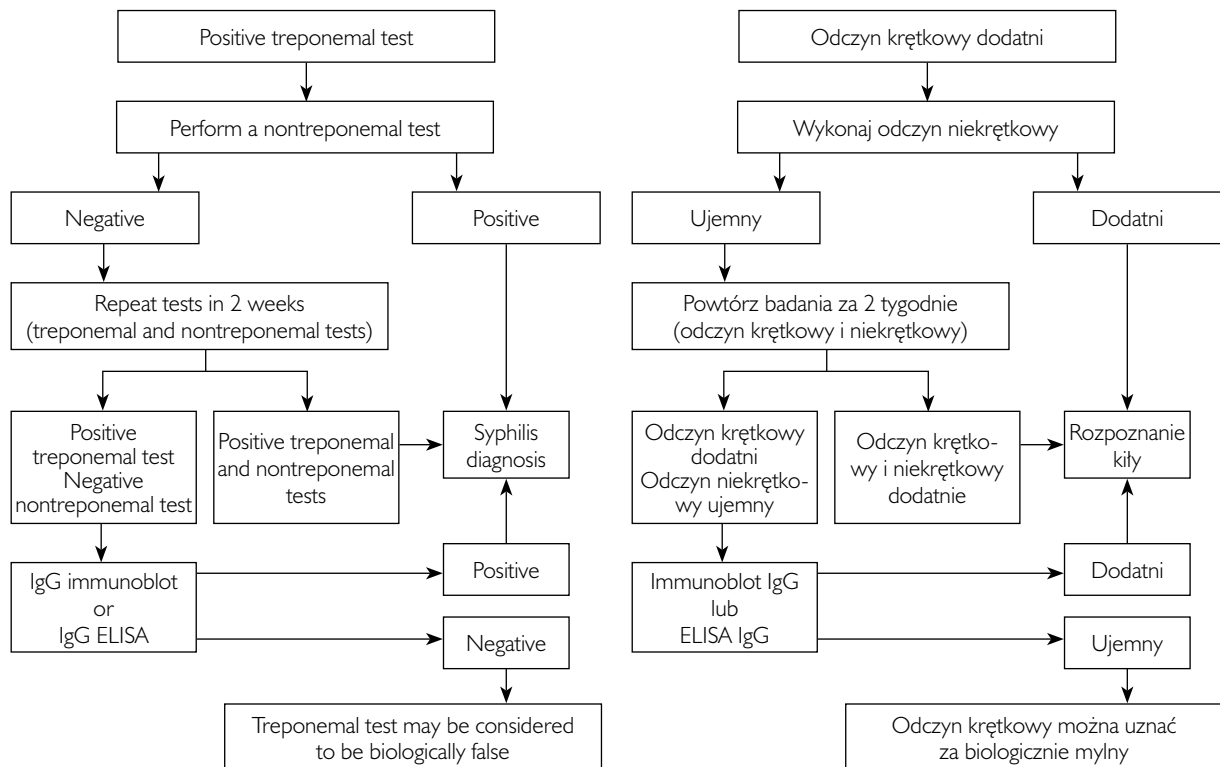


**Figure 2.** Procedures when false positive results of nontreponemal serological tests are suspected (based on an example of RPR test)



**Rycina 2.** Schemat postępowania przy podejrzeniu fałszywie dodatnich wyników niekrętkowych odczynów serologicznych (na przykładzie odczynu RPR)





**Figure 3.** Procedures when false positive results of treponemal serological tests are suspected

**Rycina 3.** Schemat postępowania przy podejrzeniu fałszywie dodatnich wyników krętkowych odczynów serologicznych

A positive result in nontreponemal test requires verification with a treponemal test (fig. 2). If then the treponemal test result is positive, syphilis should be diagnosed and its treatment should be commenced according to the time period of the infection. If the nontreponemal test result is positive, and the treponemal test result is negative, patient's clinical situation should be thoroughly estimated for the risk of possible infection. The course of infection with a *treponema pallidum* involves positivisation of treponemal tests in the first place, and then the nontreponemal tests. Thus, it is unlikely that a patient, who had a positive nontreponemal test and a negative treponemal test, suffers from early syphilis. However, such a situation is not impossible clinically. Then, tests should be repeated. Subsequent identical test results allow for determining that nontreponemal serological test results are biologically false.

Obtaining a positive treponemal test result requires to perform a nontreponemal test (fig. 3). In case when the second one is positive, syphilis should be diagnosed and treatment appropriate to the time period of the infection should be commenced. If the nontreponemal test result is negative, the tests should be repeated after about 2 weeks, as it may indicate an early infection with *treponema pallidum* and incomplete positivisation of nontreponemal test results. If the treponemal test results continue to be positi-

w ich przebiegu dochodzi do istotnego upośledzenia funkcji więcej niż jednego narządu, oraz w ciąży i w przebiegu boreliozy [26]. Podejrzenie biologicznie mylnego wyniku odczynu krętkowego wymaga weryfikacji za pomocą innego odczynu krętkowego. Zaleca się, aby w takich przypadkach zastosować immunoblot IgG lub metodę ELISA [27]. Na rycinach 2 i 3 przedstawiono odpowiednio schemat postępowania w przypadku podejrzenia fałszywie dodatnich odczynów niekrętkowych i krętkowych serologicznych. Sytuacje takie dotyczą pacjentów bez objawów choroby [2, 5, 14].

Dodatni wynik odczynu niekrętkowego wymaga weryfikacji odczynem krętkowym (ryc. 2). Jeżeli odczyn krętkowy jest dodatni, należy rozpoznać kiłę i rozpocząć leczenie w schemacie zależnym od okresu zakażenia. W przypadku dodatniego odczynu niekrętkowego i ujemnego krętkowego powinno się wnikliwie ocenić sytuację kliniczną pacjenta pod kątem ryzyka ewentualnego zakażenia. W toku infekcji krętkiem błędem w pierwszej kolejności dochodzi do pozytywizacji odczynów krętkowych, a następnie odczynów niekrętkowych. Mało prawdopodobne jest, aby pacjent, u którego stwierdza się dodatni odczyn niekrętkowy i ujemny odczyn krętkowy, miał kiłę wczesnego okresu. Taka sytuacja z punktu widzenia klinicznego nie jest jednak niemożliwa. Badania należy wówczas powtórzyć. Uzyskanie identycznych wyników pozwala na ustalenie, że niekrętkowe odczyny serologiczne są biologicznie mylne.

ve in subsequent tests, and the nontreponemal test result is negative, then, it is recommended to verify the result with another treponemal test, best with IgG immunoblot or IgG ELISA. If the verifying (i.e. the second) treponemal test result is negative, it should be concluded that the first treponemal test result was false positive. However, if the test results are positive (i.e. two different treponemal test results are positive, and the nontreponemal test result is negative), syphilis may be diagnosed. Further proceedings with the patient depend on a detailed history, and are presented on figure 4.

Due to necessary access to a larger number of diagnostic tests, it is recommended to verify ambiguous serological test results for syphilis in dermatological clinics connected to hospitals (referral centres).

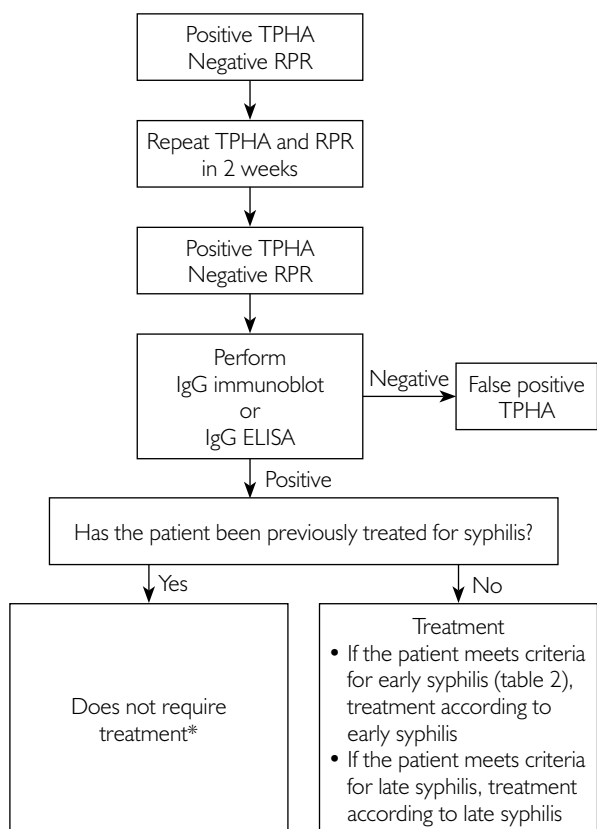
Serological tests in screenings for syphilis

By definition, screenings are performed in patients without clinical symptoms suggesting an infection.

In screenings for syphilis it is not recommended to perform only nontreponemal tests that may give false positive results (table 4). Such a situation re-

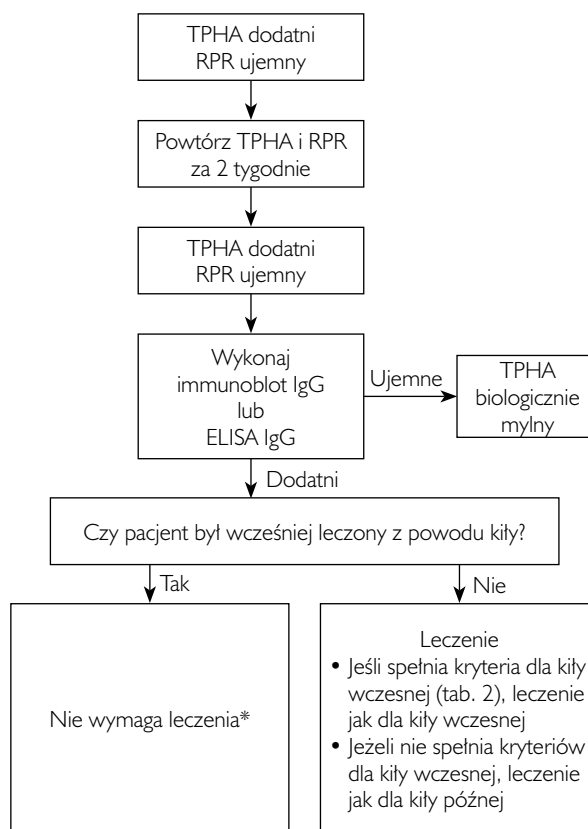
Otrzymanie dodatniego wyniku odczynu krętkowego wymaga wykonania odczynu niekrętkowego (ryc. 3). Gdy ten drugi jest dodatni, należy rozpoznać kiłę i rozpocząć leczenie w schemacie zależnym od okresu zakażenia. W przypadku ujemnego wyniku odczynu niekrętkowego badania trzeba powtórzyć po ok. 2 tygodniach, gdyż może to świadczyć o wczesnym zakażeniu krętkiem błędym i jeszcze niedokonywanej pozytytywizacji odczynów niekrętkowych. Jeżeli w kolejnych badaniach nadal odczyn krętkowy jest dodatni, a niekrętkowy – ujemny, zaleca się weryfikację wyniku z wykorzystaniem innego odczynu krętkowego, najlepiej immunoblotu IgG lub ELISA IgG. Jeśli weryfikujący (tj. drugi) odczyn krętkowy jest ujemny, należy uznać, że pierwszy odczyn krętkowy był fałszywie dodatni. Uzyskanie z kolei wyników dodatnich (tj. dwa różne odczyny krętkowe dodatnie i odczyn niekrętkowy ujemny) umożliwia ustalenie rozpoznania kiły. Dalsze postępowanie z pacjentem zależy od szczegółowego wywiadu i przedstawiono na rycinie 4.

Ze względu na konieczność dostępu do większej liczby testów diagnostycznych zaleca się, aby weryfikacja niejednoznacznych wyników badań serolo-



\*Unless it is probable that the patient is at the early stage of infection; then, the diagnostic procedure.

Figure 4. Procedures for asymptomatic patients for whom two different treponemal test results were positive and a nontreponemal test result was negative



\*Chyba że jest prawdopodobne, że pacjent jest we wczesnym okresie zakażenia, wówczas procedurę diagnostyczną należy powtórzyć za 2 tygodnie.

Rycina 4. Schemat postępowania z pacjentem bez objawów choroby, u którego stwierdzono dodatnie dwa różne odczyny krętkowe i ujemny odczyn niekrętkowy

quires performing a subsequent verification with a treponemal test, and causes a psychical discomfort for patients. However, it is possible to perform only a treponemal test is screening for syphilis. But, it does not regard the screenings for reinfections (i.e. an infection that occurred again) and screenings in patients with syphilis in history. If a patient had a treponema palladium infection, treponemal test results are positive till the end of their life, and the reinfection is detected by an increase in the nontreponemal test titre [7, 21].

#### Serological test in monitoring treatment efficacy

Syphilitic patient's response to treatment should be evaluated both clinically (remission of symptoms) and serologically (decrease in serological test titre). Only nontreponemal tests should be used for serological follow-ups [4, 14].

Serological follow-ups should take place after the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 6<sup>th</sup> month counting from the end of the treatment, and then once every 6 months. Clinical and epidemiological assessment of patient's condition is required every time. The first follow-up needs to be performed after a month from the end of the treatment, counting from the last dose of antibiotic or when treponemocidal activity of the antibiotic subsides [2, 4, 14, 28]. It should be remembered that a treponemocidal activity of a single injection of benzathine benzylpenicillin persists for about 3 weeks [29]. Thus, the first serological and clinical follow-up should take place after 7 weeks counting from the date of drug injection (3 weeks + 4 weeks).

A proper serological response means at least a fourfold (i.e. with 2 dilutions) decrease in the nontreponemal test titre in the 6<sup>th</sup> month (early syphilis) and the 12<sup>th</sup> month (late syphilis) from the end of the treatment as compared with values obtained prior to the treatment. In order to interpret a serological response to treatment properly it is necessary to take blood for serological tests on the day of treatment commencement (injection administration). The first two follow-ups (i.e. in the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> month from the end of the treatment) aim at evaluating a clinical response. At the time, serological response may not be observed yet. Such a situation does not require any therapeutic or diagnostic decisions. After 6 months from the end of the treatment, and when proper serological response to treatment was obtained, clinical and serological follow-ups should take place every 6 months till the time nontreponemal test results become negativized. It may be allowed to terminate clinical and serological observations if (1) in the 6<sup>th</sup> month from the end of the treatment a proper serological response to treatment was achieved and/or (2) within at least year-long serological follow-ups the

gicznych w kierunku kiły odbywała się w poradniach dermatologicznych związanych z ośrodkami szpitalnymi (ośrodkach referencyjnych).

#### Odczyny serologiczne w badaniach przesiewowych w kierunku kiły

Z definicji badania przesiewowe przeprowadza się u pacjentów bez objawów klinicznych sugerujących zakażenie.

W badaniach przesiewowych w kierunku kiły nie zaleca się wykonywania wyłącznie odczynów niekrętkowych, które mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie (tab. 4). Taka sytuacja wymaga weryfikacji wyniku odczynem krętkowym i powoduje znaczny dyskomfort psychiczny u pacjenta. W badaniach przesiewowych w kierunku kiły można się ograniczyć do wykonania wyłącznie odczynu krętkowego. Nie dotyczy to jednak badania w kierunku reinfekcji (tj. ponownej infekcji) oraz badań przesiewowych u pacjentów po przebytej kile. Po przebytych zakażeniu krętkiem błędem odczynu krętkowe zwykle są dodatnie do końca życia, a o ponownym zakażeniu świadczy wzrost miana odczynu niekrętkowego [7, 21].

#### Odczyny serologiczne w monitorowaniu skuteczności leczenia

Odpowiedź na leczenie u chorego na kiłę powinna być oceniona zarówno klinicznie (remisja objawów), jak i serologicznie (obniżanie się miana odczynów serologicznych). Do kontroli serologicznej należy wykorzystywać wyłącznie odczyny niekrętkowe [4, 14].

Kontrole serologiczne powinny się odbywać po 1., 3. i 6. miesiącu od zakończenia leczenia, a następnie raz na 6 miesięcy. Każdorazowo wymagana jest także ocena kliniczna i epidemiologiczna pacjenta. Pierwszą kontrolę należy przeprowadzić po miesiącu od zakończenia leczenia, licząc od ostatniej dawki antybiotyku lub ustąpienia działania krętkobójczego antybiotyku [2, 4, 14, 28]. Należy pamiętać, że krętkobójcze działanie jednorazowej iniekcji penicyliny benzatynowej utrzymuje się przez ok. 3 tygodnie [29]. Pierwsza kontrola serologiczna i kliniczna powinna odbyć się po 7 tygodniach od iniekcji leku (3 tygodnie + 4 tygodnie).

Za prawidłową odpowiedź serologiczną uznaje się co najmniej 4-krotne (tj. o 2 rozcieńczenia) obniżenie miana odczynu niekrętkowego w 6. miesiącu (dla kiły wczesnej) i 12. miesiącu (dla kiły późnej) od zakończenia leczenia w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. W celu prawidłowej interpretacji odpowiedzi serologicznej na leczenie konieczne jest pobranie krwi do badań serologicznych w dniu rozpoczęcia leczenia (podania iniekcji). Pierwsze dwie kontrole (tj. w 1. i 3. miesiącu od zakończenia leczenia) mają na celu przede wszystkim ocenę odpowiedzi klinicznej. W tym czasie można jeszcze nie obserwować odpowiedzi serologicznej. Taka sytu-

nontreponemal test titre remains in low (i.e. 1/2 or 1/4) [2, 4, 14, 15].

Nontreponemal test titres are usually low in late syphilis. Thus, majority of patients do not meet the criteria for proper serological response to treatment that apply for early syphilis. Clinical and serological observation after the treatment of such patients may be ended if within a year the nontreponemal test titre remains at the same level that does not exceed 1/4. However, in some patients with late syphilis, there occurs at least a fourfold decrease in the nontreponemal test titre as compared with values prior to the treatment. It usually occurs within a year [2, 4, 11, 14].

Given the fact that results obtained using various nontreponemal tests cannot be compared, and that in a number of cases further diagnostic and therapeutic decisions are made only basing on serological test results, one should pay careful attention to use the same kind of nontreponemal test during serological follow-ups, best if it is also performed in the same laboratory. It is recommended that syphilitic patients should undergo diagnostics, treatment and follow-ups in the same centre. If a given centre is not able to ensure all above-mentioned services, it should be considered to refer

acja nie wymaga żadnych decyzji terapeutycznych i diagnostycznych. Po 6 miesiącach od zakończenia leczenia, przy osiągnięciu prawidłowej odpowiedzi serologicznej na leczenie kontrole kliniczne i serologiczne należy przeprowadzać co 6 miesięcy do czasu negatywizacji odczynu niekrętkowego. Dopuszcza się zakończenie obserwacji klinicznej i serologicznej, jeżeli: 1) w 6. miesiącu od zakończenia leczenia osiągnięto prawidłową odpowiedź serologiczną na leczenie i/lub 2) w czasie co najmniej rocznej kontroli serologicznej utrzymuje się niskie miano odczynu niekrętkowego (tj. 1/2 lub 1/4) [2, 4, 14, 15].

W kilie późnej miana odczynów niekrętkowych są zwykle niskie. Większość pacjentów nie spełnia kryteriów prawidłowej odpowiedzi serologicznej na leczenie obowiązujących w przypadku kiły wczesnej. Obserwację kliniczną i serologiczną po leczeniu u takich pacjentów można zakończyć, jeżeli w czasie roku miano odczynu niekrętkowego utrzymuje się na stałym poziomie i wynosi nie więcej niż 1/4. U części pacjentów z kiłą późną następuje jednak co najmniej 4-krotne obniżenie się miana odczynów niekrętkowych w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Zwykle następuje to w ciągu roku [2, 4, 11, 14].

Ze względu na to, że wyników uzyskanych różnymi odczynami niekrętkowymi nie da się porów-

**Table 5.** Procedures in case there is no proper clinical and/or serological response after early syphilis treatment

Time from the end of the treatment	Proper clinical response	Proper serological response	Procedures
1 month	Yes	No	Follow-up visit in 2 months (i.e. within the 3 <sup>rd</sup> month from when the treatment ended)
	No	No	Follow-up in a month; if there is no clinical response, the treatment should be repeated
3 months	Yes	No	Follow-up visit in 3 months (i.e. within the 6 <sup>th</sup> month from when the treatment ended)
6 months	Yes	No	Lumbar puncture*, elimination of CNS syphilis and Repeated treatment depending on the CSF test results

\*In case of HIV-positive patients or the ones treated for syphilis, the decision to perform a lumbar puncture may be postponed with subsequent 6 months due to possibly slower serological response. CSF – cerebrospinal fluid, CNS – central nervous system.

**Tabela 5.** Postępowanie w przypadku braku prawidłowej odpowiedzi klinicznej i/lub serologicznej po leczeniu kiły wczesnej

Czas od zakończenia leczenia	Prawidłowa odpowiedź kliniczna	Prawidłowa odpowiedź serologiczna	Postępowanie
1 miesiąc	Tak	Nie	Kontrola za 2 miesiące (tj. w 3. miesiącu od zakończenia leczenia)
	Nie	Nie	Kontrola za miesiąc Jeżeli nadal brak odpowiedzi klinicznej, powtórzyć leczenie
3 miesiące	Tak	Nie	Kontrola za 3 miesiące (tj. w 6. miesiącu od zakończenia leczenia)
6 miesięcy	Tak	Nie	Nakłucie lędźwiowe*, wykluczenie kiły OUN oraz Ponowne leczenie w schemacie zależnym od wyników badania PMR

\*W przypadku pacjentów HIV-pozytywnych lub leczonych z powodu reinfekcji kiły, ze względu na możliwą wolniejszą odpowiedź serologiczną, decyzję o wykonaniu nakłucia lędźwiowego można odroczyć o kolejne 6 miesięcy. PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

**Table 6.** Proper serological effects of treating early and late syphilis

<b>Early syphilis</b>	<p><b>Both conditions or only the second one</b> need to be fulfilled:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proper serological response to treatment (i.e. at least fourfold decrease in the nontreponemal test titre in the 6<sup>th</sup> month from when the treatment ended as compared with values prior to the treatment)</li> <li>• Negativization of nontreponemal tests or within a year of observations a stable nontreponemal test titre with a value not exceeding 1/4</li> </ul>
<b>Late syphilis</b>	<p><b>Both conditions or only the second one</b> need to be fulfilled:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proper serological response to treatment (i.e. at least fourfold decrease in the nontreponemal test titre in the 12<sup>th</sup> month from when the treatment ended as compared with values prior to the treatment)</li> <li>• Within a year of observations a stable nontreponemal test titre (no increase in the titre)</li> </ul>

**Tabela 6.** Prawidłowe serologiczne efekty leczenia kiły wczesnej i późnej

<b>Kiła wczesna</b>	<p>Muszą zostać spełnione <b>obydwa poniższe warunki lub tylko drugi</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawidłowa odpowiedź serologiczna na leczenie (tj. co najmniej 4-krotne obniżenie miana odczynu niekrętkowego w 6. miesiącu od zakończenia leczenia w porównaniu z wartością sprzed leczenia)</li> <li>• Negatywizacja odczynu niekrętkowego lub w czasie roku obserwacji stałe utrzymywanie się miana odczynu niekrętkowego w wartości nieprzekraczającej 1/4</li> </ul>
<b>Kiła późna</b>	<p>Muszą zostać spełnione <b>obydwa poniższe warunki lub tylko drugi</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawidłowa odpowiedź serologiczna na leczenie (tj. co najmniej 4-krotne obniżenie miana odczynu niekrętkowego w 12. miesiącu od zakończenia leczenia w porównaniu z wartością sprzed leczenia)</li> <li>• W ciągu roku obserwacji stałe utrzymywanie się miana odczynu niekrętkowego (brak wzrostu miana)</li> </ul>

a patient to another clinic prior to commencing their treatment.

So far, *treponema pallidum* has not been reported to be penicillin-resistant. Hence, it is suspected that the cause for improper serological response to treatment is infiltration of the nervous system. In patients, in whom at least fourfold decrease in the nontreponemal test titre, as compared with values prior to the treatment, did not occur within a defined period of time, a lumbar puncture should be considered [30, 31]. Table 5 presents an optimal procedure in case a patient does not show a proper clinical response and/or serological response in given time points.

Achieving the so-called proper serological effect of syphilis treatment allows for ending the observation, i.e. to terminate further serological and clinical follow-ups after the treatment [32–34]. Table 6 presents definitions of proper serological effects of treatment for early and late syphilis [4, 14, 15].

#### Serological tests in diagnosing reinfections

It is estimated that recently even 40% of new cases of syphilis regard patients that have been treated for syphilis before. Interestingly, the problem of reinfections especially regards the HIV-positive and MSM [35–37].

Reinfections with syphilis are defined as appearance of clinical symptoms typical for syphilis and/or at least a fourfold increase in the nontreponemal test titre as compared with the last result of a patient that has been previously treated for syphilis, and in whom a proper clinical and serological response was

nać i że w dużej części przypadków dalsze decyzje diagnostyczne i lecznicze podejmuje się wyłącznie na podstawie wyników badań serologicznych, należy szczególnie zadbać, aby do kontroli serologicznej każdorazowo wykorzystywać ten sam rodzaj odczynu niekrętkowego, najlepiej wykonywanego w tym samym laboratorium. Zaleca się, aby diagnostyka, leczenie i kontrola pacjenta z kiłą odbywały się w jednym ośrodku. Jeżeli dany ośrodek nie może zapewnić wszystkich wyżej wymienionych świadczeń, powinno się rozważyć skierowanie chorego do innej poradni jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Dotychczas nie stwierdzono oporności krętków błędnych na penicylinę. Przypuszcza się, że przyczyną nieprawidłowej odpowiedzi serologicznej na leczenie może być zajęcie układu nerwowego. U pacjentów, u których w zdefiniowanym czasie nie nastąpiło co najmniej 4-krotne obniżenie miana odczynów niekrętkowych w porównaniu z wartościami sprzed leczenia, należy rozważyć wykonanie nakłucia lędźwiowego [30, 31]. W tabeli 5 przedstawiono optymalny schemat postępowania w przypadku, gdy u pacjenta nie nastąpiła prawidłowa odpowiedź kliniczna i/lub serologiczna w poszczególnych punktach czasowych.

Osiągnięcie tzw. prawidłowych serologicznych efektów leczenia kiły uprawnia do zakończenia obserwacji, czyli zaprzestania dalszych kontroli serologicznych i klinicznych po leczeniu [32–34]. W tabeli 6 przedstawiono definicje prawidłowych serologicznych efektów leczenia kiły wczesnej i późnej [4, 14, 15].

Odczyny serologiczne w diagnostyce ponownych infekcji

W ostatnich latach szacuje się, że nawet 40% nowych zachorowań na kiłę dotyczy pacjentów wcześniej leczono-

confirmed during the course of follow-ups after the treatment of the earlier episode [2, 4, 14].

Laboratory diagnostics of reinfections should use only nontreponemal tests. Most patients suffering from reinfections do not have clinical symptoms of an infection or they are scarce. Therefore, further therapeutic and diagnostic decisions are often made basing on serological test results. A particular attention should be paid to the fact that when a reinfection is suspected, and if it is possible, only nontreponemal tests should be used – the ones that were used for diagnostics and serological follow-ups of the first episode [38]. In order to ensure access to full medical documentation and perform the same, comparable tests, it is recommended to diagnose and treat the patient with a suspected reinfection in the same centre, where they were provided with medical services during the previous infection.

Serological diagnostics for HIV-positive syphilitic patients

Diagnostic procedures for HIV-positive syphilitic patients do not differ from the ones that apply for HIV-negative patients [4, 14, 39].

#### **DIAGNOSTIC PROCEDURES AND TREATMENT WITH PARTNERS OF SYPHILITIC PATIENTS**

General comments:

- Article 26 section 2 item 2 of the Act on Preventing and Combating Human Infections and Infectious Diseases [40] imposes an obligation on a physician to inform the patient suffering from a sexually transmitted disease that their sexual partner or partner must report to a physician.
- Item 3 of the above-quoted article orders to include the information on informing the patient in their medial records and have the infected patient sign it.

Figure 5 presents procedures for partners of patients suffering from early syphilis. Incidence of late syphilis (excluding the risk of foetal infection via the infected mother) is low. Thus, it is recommended to make therapeutic decisions regarding a partner of the patient suffering from late syphilis based on an evaluation of clinical condition and serological test results [2, 4, 14, 37].

#### **SYPHILIS TREATMENT**

General comments [14, 15, 24, 37, 41–48]:

- Benzathine benzylpenicillin administered intramuscularly is currently a treatment of choice for all kinds of syphilis, except CNS syphilis.
- A drug of choice for CNS syphilis is crystalline penicillin administered intravenously.

nych z powodu kiły. Problem ponownych infekcji dotyczy zwłaszcza osób HIV-pozytywnych i MSM [35–37].

Reinfekcję kiłą definiuje się jako pojawienie się objawów klinicznych typowych dla kiły i/lub co najmniej 4-krotny wzrost miana odczynu niekrętkowego w porównaniu z ostatnim wynikiem u pacjenta wcześniej prawidłowo leczonego z powodu kiły, u którego w toku kontroli po leczeniu wcześniejszego epizodu stwierdzono prawidłową odpowiedź kliniczną i serologiczną [2, 4, 14].

W diagnostyce laboratoryjnej reinfekcji należy wykorzystywać wyłącznie odczyny niekrętkowe. Większość pacjentów z reinfekcją nie ma objawów klinicznych zakażenia lub są one skąpe. Nierzadko dalsze decyzje terapeutycznie i diagnostyczne podejmuje się wyłącznie na podstawie wyników badań serologicznych. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że przy podejrzeniu reinfekcji, jeśli jest to możliwe, powinno się wykorzystywać te same odczyny niekrętkowe, które stosowano do diagnostyki i kontroli serologicznej pierwszego epizodu [38]. Ze względu na zapewnienie dostępu do pełnej dokumentacji medycznej i możliwości wykonywania tych samych, porównywalnych badań zaleca się, aby pacjent z podejrzeniem reinfekcji był diagnozowany i leczony w ośrodku, w którym udzielano mu świadczeń w związku z wcześniejszym zachorowaniem.

Diagnostyka serologiczna kiły u pacjentów HIV-pozytywnych

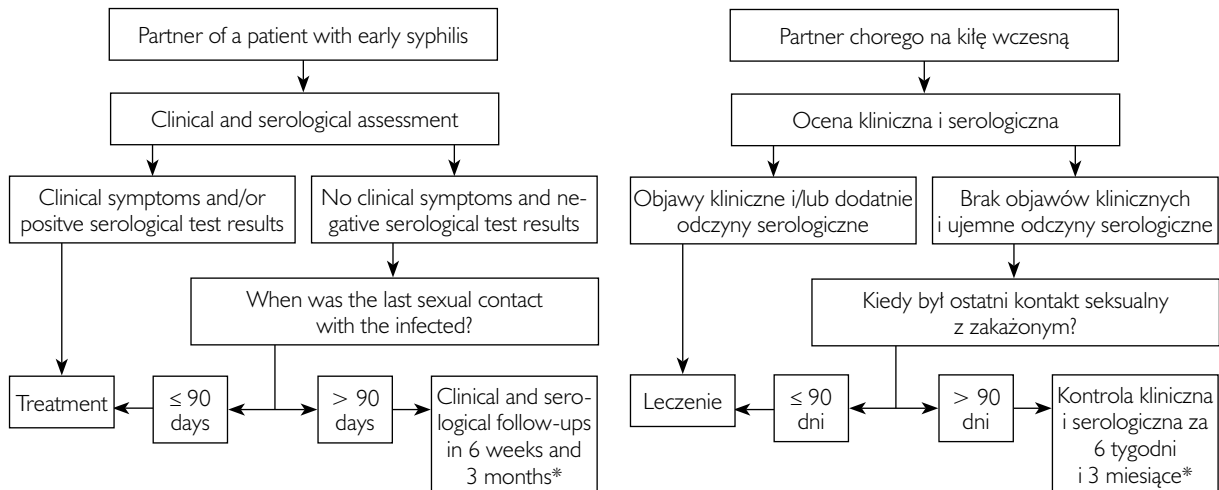
Postępowanie diagnostyczne w kierunku kiły u pacjentów HIV-pozytywnych nie różni się od obowiązującego u pacjentów HIV-negatywnych [4, 14, 39].

#### **POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE I LECZNICZE Z PARTNERAMI OSÓB CHORYCH NA KIŁĘ**

Uwagi ogólne:

- Artykuł 26 ust. 2 pkt 2 Ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi [40] nakłada na lekarza obowiązek poinformowania chorego na chorobę przenoszoną drogą płciową o konieczności zgłoszenia się do lekarza jego partnera lub partnerów seksualnych.
- Punkt 3 cytowanego artykułu nakazuje, aby informację o powiadomieniu chorego wpisać do dokumentacji medycznej i potwierdzić jego podpisem.

Na rycinie 5 przedstawiono schemat postępowania z partnerami chorych na kiłę wczesną. Zakaźność kiły późnej (z wyjątkiem ryzyka zakażenia płodu przez kobietę w ciąży) jest niska. Zaleca się, aby decyzje terapeutyczne u partnerów pacjentów chorych na kiłę późną podejmować na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań serologicznych [2, 4, 14, 37].



\*If there exists a suspicion that the contact will not report for follow-ups, the treatment should be commenced.

**Figure 5.** Procedures for partners of patients suffering from early syphilis with regard to time period of the infection

\*Jeżeli istnieje podejrzenie, że badany nie będzie się zgłaszał do kontroli, należy przeprowadzić leczenie.

**Rycina 5.** Schemat postępowania z partnerami chorych na kiłę wczesną z uwzględnieniem okresu zakażenia

- Treatment of CNS syphilis should take place only at clinical centres with appropriate experience.
- Treponemocidal activity of benzathine benzylpenicillin lasts approx. 3–4 weeks.
- In early syphilis it is recommended to administer benzathine benzylpenicillin in a dose of 2.4 mln units intramuscularly once (most often as 2 injections, each with 1.2 mln units administered to each buttock – such a dose of benzathine benzylpenicillin is currently available in Poland).
- In late syphilis it is recommended to administer benzathine benzylpenicillin in a dose of 2.4 mln units intramuscularly three times at a week interval.
- Given the time of treponemocidal activity of benzathine benzylpenicillin concentration, which lasts for about 3–4 weeks and the above-mentioned treatment regimes whose efficacy was confirmed in randomized studies, it should be concluded that an optimal time of treponemocidal activity of the antibiotic's concentration in case of early syphilis should equal to at least 2 weeks, and in case of late syphilis at least 4 weeks.
- Treatment of pregnant syphilitic patients should be performed only with penicillin.
- Treatment of HIV-positive patients does not differ from the one recommended for the other groups of patients.
- However, it is recommended that pregnant and HIV-positive patients are treated at hospital clinics, or best at university hospital clinics.
- The volume of solvent for benzathine benzylpenicillin recommended by manufacturers may amount even to 4 ml for 1.2 mln units. The following may alleviate pain upon injection: 1) use of 0.9% NaCl solvent instead of water for injection,

## LECZENIE KIŁY

Uwagi ogólne [14, 15, 24, 37, 41–48]:

- Długo działająca penicylina benzatynowa podawana domięśniowo jest obecnie leczeniem z wyboru we wszystkich postaciach kiły z wyjątkiem kiły OUN.
- W kile OUN lekiem z wyboru jest penicylina krystaliczna podawana dożylnie.
- Leczenie kiły OUN powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach klinicznych z odpowiednim doświadczeniem.
- Czas działania krętkobójczego penicyliny benzatynowej wynosi ok. 3–4 tygodni.
- W kile wczesnej zaleca się z wyboru podanie penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln j. domięśniowo jednorazowo (najczęściej jako 2 iniekcje po 1,2 mln j. podane w każdy pośladek – taka dawka penicyliny benzatynowej jest obecnie dostępna w Polsce).
- W kile późnej rekomenduje się z wyboru podanie penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln j. domięśniowo 3-krotnie w odstępach tygodniowych.
- Ze względu na czas działania krętkobójczego penicyliny benzatynowej wynoszący ok. 3–4 tygodni i powyższe schematy leczenia, których skuteczność została potwierdzona w badaniach z randomizacją, należy przyjąć, że optymalny czas utrzymywania krętkobójczego stężenia antybiotyków w przypadku kiły wczesnej powinien wynosić nie mniej niż 2 tygodnie, a w przypadku kiły późnej nie mniej niż 4 tygodnie.
- Leczenie kiły u pacjentek w ciąży należy prowadzić wyłącznie z zastosowaniem penicyliny.
- Leczenie pacjentów HIV-pozytywnych nie różni się od leczenia rekomendowanego dla pozostałej grupy chorych.

**Table 7.** Treatment regimen for early syphilis

<b>First-line treatment</b>
• Benzathine benzylpenicillin (Debecillin) 2.4 million units <i>i.m.</i> once
<b>Second-line treatment</b>
• Procaine benzylpenicillin 0.6 million units <i>i.m.</i> once a day for 14 days*
<b>Treatment only in case of penicillin allergy</b>
• Doxycycline 100 mg twice a day <i>p.o.</i> for 14 days • Ceftriaxone 1–2 g once a day <i>i.m.</i> or <i>i.v.</i> for 14 days

\*Only if benzathine benzylpenicillin is unavailable.

and 2) dissolving the drug in 0.9% NaCl and 1% lidocaine in 1 : 1 ratio.

- After every injection of penicillin the patient should be observed for 30 minutes.

### Early syphilis treatment

Table 7 presents therapeutic regimen for early syphilis.

- Pregnant syphilitic patients allergic to penicillin should undergo desensitization, and then have penicillin administered.
- A decision regarding alternative treatment regimens should be made by an experienced physician specialising in treatment of syphilis – a dermatology and venereology specialist.
- An optimal treatment dose and duration of treatment with ceftriaxone was not determined in clinical studies.
- Every patient treated with alternative regimens, i.e. not with penicillin, requires special and frequent clinical and serological follow-ups.
- If there exists a suspicion that a patient allergic to penicillin will not comply with therapeutic recommendation (lack of compliance as to regular intake of oral or IM drug) or will not attend serological follow-ups, the patient should be desensitized and given penicillin.
- Azithromycin should not be used in treatment of syphilis as immunity of *treponema pallida* is on the increase.

### Late syphilis treatment

Table 8 presents therapeutic regimen for late syphilis.

- Treatment of late syphilis, both symptomatic and latent, should be run by venereology university hospitals that have appropriate experience and possibilities to perform appropriate diagnostic procedures (lumbar puncture, specialized examinations, several treponemal tests).
- A decision regarding alternative treatment regimens should be made by an experienced physician

**Tabela 7.** Schematy leczenia kiły wczesnej

<b>Leczenie I wyboru</b>
• Penicylina benzatynowa (Debecylina) 2,4 mln j. <i>i.m.</i> jednorazowo
<b>Leczenie II wyboru</b>
• Penicylina prokainowa 0,6 mln j. <i>i.m.</i> raz dziennie przez 14 dni*
<b>Leczenie wyłącznie w przypadku uczulenia na penicylinę</b>
• Doksycyklina 100 mg 2 razy dziennie <i>p.o.</i> przez 14 dni • Ceftriakson 1–2 g raz dziennie <i>i.m.</i> lub <i>i.v.</i> przez 14 dni

\*Wyłącznie w przypadku braku dostępności penicyliny benzatynowej.

- Zaleca się jednak, aby pacjentki w ciąży i pacjenci HIV-pozytywni byli leczeni w poradniach przy szpitalnych, najlepiej przyklinicznych.
- Objętość rozpuszczalnika dla penicyliny benzatynowej zalecana przez producentów może wynosić nawet 4 ml na 1,2 mln jednostek. Dolegliwości bólowe przy iniekcji można zmniejszyć poprzez: 1) zastosowanie jako rozpuszczalnika 0,9% roztworu NaCl zamiast wody do iniekcji i 2) rozpuszczenie leku w 0,9% roztworze NaCl i 1% lidokainie w proporcji 1 : 1.
- Po każdorazowej iniekcji penicyliny pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez 30 minut.

### Leczenie kiły wczesnej

W tabeli 7 przedstawiono schematy terapeutyczne w kile wczesnej.

- U kobiet w ciąży z kiłą uczulonych na penicylinę należy przeprowadzić odczulanie i podać penicylinę.
- Decyzję co do leczenia schematami alternatywnymi powinien podejmować specjalista dermatolog-wenerolog doświadczony w leczeniu kiły.
- Optymalna dawka lecznicza i czas trwania kuracji ceftriaksonem nie zostały ustalone w badaniach klinicznych.
- Każdy chory leczony schematami alternatywnymi, tj. nieleczony penicyliną, wymaga szczegółowej i częstszej kontroli klinicznej i serologicznej.
- Jeżeli u chorego uczulonego na penicylinę istnieje podejrzenie, że nie będzie przestrzegał zaleceń leczniczych (brak *compliance* dotyczącego regularnego przyjmowania leku w postaci doustnej lub domięśniowej) lub nie będzie zgłaszał się do kontroli serologicznych, należy przeprowadzić odczulanie i podać penicylinę.
- Nie powinno się stosować azytromycyny w leczeniu kiły ze względu na rosnącą odporność krętków błędnych.



**Table 8.** Treatment regimen for late syphilis

<b>First-line treatment</b>
• Benzathine benzylpenicillin (Debecillin) 2.4 million units <i>i.m.</i> once a week for three consecutive weeks
<b>Second-line treatment</b>
• Procaine benzylpenicillin 0.6 million units <i>i.m.</i> once a day for 21 days*
<b>Alternative treatment</b>
• Desensitisation or • Doxycycline 100 mg <i>p.o.</i> twice a day for 28 days

\*Only if benzathine benzylpenicillin is unavailable.

**Tabela 8.** Schematy terapeutyczne w kile późnej

<b>Leczenie I wyboru</b>
• Penicylina benzatynowa (Debecylina) 2,4 mln j. <i>i.m.</i> raz w tygodniu przez kolejne 3 tygodnie
<b>Leczenie II wyboru</b>
• Penicylina prokainowa 0,6 mln j. <i>i.m.</i> raz dziennie przez 21 dni*
<b>Leczenie alternatywne</b>
• Odczulanie lub • Doksycyklina 100 mg <i>p.o.</i> 2 razy dziennie przez 28 dni

\*Wyłącznie w sytuacji braku dostępności penicyliny benzatynowej.

specialising in treatment of syphilis – a dermatology and venereology specialist.

- There is no sufficient scientific evidence that doxycycline is effective in late syphilis treatment. If it is possible, a penicillin-allergic patient with symptomatic late syphilis should be desensitized.
- It is permissible to treat penicillin-allergic patients with doxycycline in latent syphilis.
- Pregnant and HIV-positive patients with late syphilis (both latent and symptomatic) should not be treated with doxycycline. This group should be desensitized and given penicillin.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

#### Leczenie kiły późnej

W tabeli 8 przedstawiono schematy terapeutyczne w kile późnej.

- Leczenie kiły późnej, zarówno objawowej, jak i utajonej, powinno być prowadzone przez przykliniczne ośrodki dermatologiczno-wenerologiczne, które mają odpowiednie doświadczenie i możliwość wykonania odpowiednich procedur diagnostycznych (nakłucie łądźwiowe, badania specjalistyczne, kilka odczynów krętkowych).
- Decyzję co do terapii schematami alternatywnymi powinien podejmować specjalista dermatolog-wenerolog doświadczony w leczeniu kiły.
- Brakuje wystarczających dowodów naukowych na skuteczność doksycykliny w leczeniu kiły późnej. Jeśli jest to możliwe, uczulony na penicylinę pacjent z objawową kiłą późną powinien być poddany odczulaniu.
- W kile utajonej późnej dopuszcza się leczenie doksycykliną u osób uczulonych na penicylinę.
- Kobiety w ciąży i pacjenci HIV-pozytywni z kiłą późną (zarówno utajoną, jak i objawową) nie powinni być leczeni doksycykliną. W tej grupie chorych należy przeprowadzić odczulanie i podać penicylinę.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

#### References Piśmiennictwo

1. Chodyncka B., Serwin A.B., Klepacki A.: Kiła. [w:] Choroby przenoszone drogą płciową. T.F. Mroczkowski (red.), Czelej, Lublin, 2012, 149-201.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC, 2018.
3. Rompalo A.M., Joesoef M.R., O'Donnell J.A., Augenbraun M., Brady W., Radolf J.D., et al.: Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender. Results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 1997, 28, 158-165.
4. Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G.S., Potocnik M., et al.: 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28, 1581-1593.
5. Pastuszczak M., Wojas-Pelc A.: Current standards for diagnosis and treatment of syphilis: selection of some practical issues, based on the European (IUSTI) and U.S. (CDC) guidelines. *Adv Derm Allergol* 2013, 30, 203-210.

6. **Hollier L.M., Hill J., Sheffield J.S., Wendel G.D. Jr.:** State laws regarding prenatal syphilis screening in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189, 1178-1183.
7. **Newman L., Kamb M., Hawkes S., Gomez G., Say L., Seuc A., et al.:** Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med* 2013, 10, e1001396.
8. **Park I.U., Chow J.M., Bolan G., Stanley M., Shieh J., Schapiro J.M.:** Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. *J Infect Dis* 2011, 38, 528-532.
9. **Hawkes S., Matin N., Broutet N., Low N.:** Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011, 11, 684-691.
10. Minister of Health regulation as of 20<sup>th</sup> September 2012 on standards of medical procedures while providing medical services regarding perinatal care for women during physiological pregnancy, spontaneous birth, postpartum period, and neonatal care (Dz.U. 2012 poz. 1100).
11. **Farhi D., Benhaddou N., Grange P., Zizi N., Deleuze J., Morini J.P., et al.:** Clinical and serologic baseline and follow up features of syphilis according to HIV status in the post HAART era. *Medicine* 2009, 88, 331-340.
12. **Katz K.A., Lee M.A., Gray T., Marcus J.L., Pierce E.F.:** Repeat syphilis among men who have sex with men-San Diego country, 2004-2009. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 349-352.
13. **Pastuszczyk M., Bociaga-Jasik M., Sitko M., Wojas-Pelc A.:** HIV-infection and sex on-premises-venues are associated with a higher risk of syphilis reinfection among men who have sex with men (MSM). *Adv Dermatol Allergol* (in press).
14. **Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L., Lukehart S.A., Rompalo A.M., Eaton M., et al.:** Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004, 189, 369-376.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2010, 59, No. RR-12.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Case Definitions for Public Health Surveillance. *MMWR* 1990, 39, No. RR-13.
17. **Wheeler H.L., Agarwal S., Goh B.T.:** Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect* 2004, 80, 411-414.
18. **Gayet-Ageron A., Ninet B., Toutous-Trellu L., Lautenschlager S., Furrer H., Pigué V., et al.:** Assessment of a real time PCR to diagnose syphilis from diverse biological samples. *Sex Transm Infect* 2009, 85, 264-269.
19. **Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H.:** Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995, 8, 1-21.
20. **Ballard R., Hook E.W.:** Syphilis. [In:] *Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections, Including HIV*. M. Unemo, R. Ballard, C. Ison, D. Lewis, F. Ndowa, R. Peeling (eds). WHO, Geneva, Switzerland, 2013, 107-129.
21. **Muller H., Eisendle K., Brauninger W., Kutzner H., Cerroni L., Zelger B.:** Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of *Treponema pallidum* in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol* 2011, 165, 50-60.
22. **Owusu-Edusei K., Peterman T.A., Ballard R.C.:** Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 1-7.
23. **McMillan A., Young H.:** Reactivity in the VDRL test and the Mercia IgM enzyme immunoassay after treatment of early syphilis. *Int J STD AIDS* 2008, 19, 689-693.
24. **Rotty J., Anderson D., Garcia M., Diaz J., Van de Waarsenburg S., Howard T., et al.:** Preliminary assessment of *Treponema pallidum*-specific IgM antibody detection and a new rapid point-of-care assay for the diagnosis of syphilis in human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Int J STD AIDS* 2010, 21, 758-764.
25. **Young H.:** Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000, 76, 403-405.
26. **Binnicker M.J., Jespersen D.J., Rollins L.O.:** *Treponema*-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol* 2011, 49, 1313-1317.
27. **Sena A.C., White B., Sparling P.F.:** Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010, 51, 700-708.
28. **Pastuszczyk M., Jaworek A.K., Jakiela B., Wojas-Pelc A.:** Utility of post-treatment follow-up visit at a 3 months in patients treated for early syphilis. *Sex Transm Infect* 2012, 88, 312.
29. **Dunlop E.M.C.:** Survival of treponemes after treatment, comments, clinical conclusions and recommendations. *Genitourin Med* 1985, 61, 293-301.
30. **Lukehart S.A., Hook E.W. III., Baker-Zander S.A., Collier A.C., Critchlow C.W., Handsfield H.H.:** Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988, 109, 855-862.
31. **Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L., Lukehart S.A., Rompalo A.M., Eaton M., et al.:** Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004, 189, 369-376.
32. **Libois A., De Wit S., Poll B., Garcia F., Florence E., Del Rio A., et al.:** HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007, 34, 141-144.
33. **Wolters E.C., Hische E.A., Tutuarima J.A., van Trotsenburg L., van Eijk R.V., Bos J.D., et al.:** Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis. *J Neurol Sci* 1988, 88, 229-239.
34. **Harding A.S., Ghanem K.G.:** The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012, 39, 291-297.
35. **Kenyon C., Lynen L., Florence E., Caluwaerts S., Vandenbruaene M., Apers L., et al.:** Syphilis reinfections pose problems for syphilis diagnosis in Antwerp, Belgium - 1992 to 2012. *Euro Surveill* 2014, 19, 20958.
36. **Brewer T.H., Peterman T.A., Newman D.R., Schmitt K.:** Reinfections during the Florida syphilis epidemic, 2000-2008. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 12-17.
37. **Abara W.E., Hess K.L., Neblett Fanfair R., Bernstein K.T., Paz-Bailey G.:** Syphilis trends among men who have sex with men in the United States and Western Europe: a systematic review of trend studies published between 2004 and 2015. *PLoS One* 2016, 11, e0159309.

38. French P., Gomberg M., Janier M., Schmidt B., van Voorst Vader P., Young H.: IUSTI: 2008 European guideline on the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2009, 20, 300-309.
39. Blank L.J., Rompalo A.M., Erbeding E.J., Zenilman J.M., Ghanem K.G.: Treatment of syphilis in HIV infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect* 2011, 87, 9-16.
40. Polish Journal of Laws, 2016, item 1866.
41. Hook E.W. 3<sup>rd</sup>, Behets F., Van Damme K., Ravelomanana N., Leone P., Sena A.C., et al.: A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine for the treatment of early syphilis. *J Infect Dis* 2010, 201, 1729-1735.
42. Lowhagen G.B., Brorson J.E., Kaijser B.: Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous and oral administration to syphilitic patients. *Acta Derm Venerol* 1983, 63, 53-57.
43. Schoth P.E.M., Wolters E.C.: Penicillin concentrations in serum and CSF during high-dose intravenous treatment for neurosyphilis. *Neurology* 1987, 37, 1214-1216.
44. Ghanem K.G., Erbeding E.J., Cheng W.W., Rompalo A.M.: Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of syphilis. *Clin Infect Dis* 2006, 42, e45-e49.
45. Riedner G., Rusizoka M., Todd J., Maboko L., Hoelscher M., Mmnabdo D., et al.: Single dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005, 353, 1236-1244.
46. Janier M., Libar E., Bonnet A., Meunier P., Tabet M., Mathourais M., et al.: Treatment of late syphilis with 2.4 million units Benzathine Penicillin G: tolerance of single versus divided doses. *Sex Transm Dis* 2012, 39, 359-360.
47. Lukehart S.A., Godornes C., Molini B.J., Sonnett P., Hopkins S., Mulcahy F., et al.: Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004, 351, 154-158.
48. Stamm L.V.: Global challenge of antibiotic resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54, 583-589.

Received: 25.05.2018

Accepted: 11.06.2018

Otrzymano: 25.05.2018 r.

Zaakceptowano: 11.06.2018 r.

---

#### How to cite this article

Wojas-Pelc A., Pastuszczyk M., Serwin A.B., Rudnicka I., Majewski S., Czajkowski R., Flisiak I., Placek W., Maj J., Maleszka R., Rudnicka L.: Syphilis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: early and late syphilis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 563-581. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.79169>.