

SIFILISUL CONGENITAL

Congenital syphilis

Prof. Dr. Valeriu Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Sifilisul congenital, din cauza transmiterii transplacentare a spirochetei *Treponema pallidum*, frecvent în trecut, cunoaște în ultimele decenii o recrudescență particulară pe plan mondial, în special în țările Lumii a Treia. Lipsa de testare a tuturor gravidelor, tratamentul incomplet al celor seropozitive sau lipsa oricărui tratament adresat mamei bolnave, explică existența încă a unor cazuri de sifilis congenital.

În lucrare sunt prezentate: incidența; etiologia; patogenia; anatomia patologică; aspectele clinice [moartea in utero; forma precoce (gravă); forma comună; forma tardivă; stigmatul bolii]; diagnosticul pozitiv; tratamentul și profilaxia.

Cuvinte cheie: *sifilis congenital; tablou clinic; diagnostic; tratament; profilaxie.*

ABSTRACT

Although the term „congenital“ is inaccurate it is so widely accepted that it is used interchangeably with „prenatal“ as signifying syphilis acquired *in utero* or at birth.

Prenatal (congenital) syphilis, reported among infants under a year of age, is estimated with an incidence in growing during the past decade, result from environmental factors of climate and culture and, possibly also, genetic differences in parasite or host, or both (Finberg L. 2000).

The author presents: etiology; transmission of prenatal syphilis; pathogenesis and clinical manifestation in early congenital (prenatal) syphilis; in late congenital syphilis; diagnosis; treatment and prophylaxis.

Key words: *congenital syphilis; etiology, pathogeny; clinical manifestations (in early congenital, prenatal syphilis; in late congenital syphilis; treatment; prophylaxis).*

Sifilisul congenital este o fetopatie produsă prin infecție transplacentară cu *Treponema pallidum*. Contaminarea intrauterină a fătului are loc în a doua jumătate a sarcinii (după luna a cincea), prin extensivă transplacentară a unei spirochetemii materne, chiar dacă este vorba de un sifilis matern primar sau secundar (excepțional, contaminarea fătului are loc în timpul expulziei, de la o leziune maternă primară).

1. INCIDENȚĂ

Incidența sifilisului congenital este determinată de incidența sifilisului la femeia gravidă și de corectitudinea măsurilor de depistare și de tratament al acestuia. Practicarea serologiei obligatorii, atât prenatală, cât și în cursul sarcinii (la luarea în evidență, și în unele țări, în luna a șasea și apoi la naștere, precum și generalizarea utilizării penicilinei, au atras după ele o scădere importantă a incidenței sifilisului, inclusiv a sifilisului congenital. Astfel, în unele țări vest-europene, sifilisul congenital este practic dispărut (exemplu: Franța). În alte arii geografice (Extremul Orient, America Centrală și de Sud, Africa) incidența sifilisului se menține ridicată, ca urmare în special a inexistenței sau a

nerespectării legislației sanitare. Se apreciază că din anul 1959 asistăm la o recrudescență a sifilisului în întreaga lume, legată de un fenomen de „liberalizare a moravurilor“ (R. Pelcman, 1985). În prezent, 40-60% dintre cazurile de sifilis congenital sunt cauzate de forme neglijate (sau insuficient tratate) de sifilis matern, în timp ce alte 10-12% dintre cazuri sunt legate de infecții materne contractate tardiv, în ultima parte a sarcinii, și ca urmare rămase necunoscute. Evocarea diagnosticului de sifilis congenital are loc în majoritatea cazurilor, pornindu-se de la un sifilis matern cunoscut. Necunoașterea bolii la mamă riscă să lase necunoscută boala la copil. Astfel (după Steigman AK, 1979), aproximativ 75% dintre cazurile de sifilis congenital în SUA nu sunt diagnosticate decât după vârsta de 10 ani, când riscul de sechele este foarte mare, iar vârsta de maximă eficiență a tratamentului (primele luni de viață) este demult depășită. Aceasta se explică prin faptul că 75% dintre copiii care se nasc din femei cu forme netratate de sifilis nu prezintă nici o manifestare clinică timp de săptămâni sau chiar luni după naștere. Acest aspect demonstrează că severitatea bolii la copil depinde de mulți factori, între care: momentul producerii infecției fetale, doza infectantă

de germeni care traversează placenta, starea de imunitate a mamei, administrarea de penicilină la gravidă ș.a.

2. ETIOLOGIE

Agentul cauzal este *treponema pallidum*, o spirochetă anaerobă, greu de cultivat *in vitro* (celule de rinichi de hamster). Talia sa este de 4-20 μ. În mediu extern este foarte ușor distrusă (apă, săpun, căldură la 40-42°C etc.).

3. PATOGENIE

Contaminarea fătului se face, cu foarte rare excepții, pe cale hematogenă, transplacentar, după luna a cincea de sarcină (după săptămâna 16-20). Faptul se explică prin aceea că numai după luna a cincea placenta devine permeabilă pentru treponemă, ca urmare a atrofiei fiziologice a trofoblastului și straturii de celule Langhans. Riscul de contaminare a fătului este mare, însă nu obligatoriu. Se cunoaște, de exemplu, cazul unor gemeni dizigoți dintre care numai unul a fost infectat. Cei mai importanți factori de care depinde riscul de contaminare fetală sunt: forma bolii materne (sifilis primar, secundar, latent) și durata sa, precum și aplicarea (și calitatea) unor eventuale tratamente la mamă. Riscul pare, dimpotrivă, același, indiferent dacă infecția maternă se manifestă clinic sau are numai o expresie serologică. Formele latente de sifilis matern par a constitui explicația cazurilor de sifilis care apar la a doua sau a treia generație (mama însăși are un sifilis congenital rămas necunoscut ca atare, pe care-l transmite la descendenți). Nu numai riscul de sifilis congenital, dar și severitatea acestuia par a se diminua proporțional cu vechimea bolii la mamă (în formele vechi de boală, spirochetemia este mai puțin importantă sau tranzitorie, posibil într-o anumită măsură, prin imunizarea mamei. Mecanismul prin care se produc leziunile fetale rămâne necunoscut.

4. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile interesează atât fătul, cât și placenta. Placenta este palidă, voluminoasă, prezentând în microscopie alterări vilozitare și o intensă proliferare endo- și perivasculară, eventual cu obstrucții vasculare (responsabile în mare parte de nașterile premature și dismaturitate). Leziunile fetale interesează numeroase viscere și țesuturi: ficat, splină, schelet, pancreas, rinichi, tegumente ș.a. În esență este vorba de leziuni de endarterită obliterantă, responsabilă de producerea unor necroze și de o intensă infiltrație inflamatorie a țesuturilor afectate. La nivelul a

numeroase țesuturi se dezvoltă focare de hemato-poieză extramedulară. Biopsia renală practică în formele de boală care cuprind și un sindrom nefrotic congenital, a evidențiat în imunoflorescență prezența de antigene treponemice, imunoglobuline și complement seric, sugerând existența unei nefropatii prin complexe imune.

5. ASPECTE CLINICE ȘI RADIOLOGICE

Se descriu clasic următoarele tablouri: moartea *in utero*, sifilisul congenital precoce (forma gravă și forma comună), sifilisul congenital tardiv și așa-numitele stigmatice de sifilis congenital.

a) Moartea *in utero*

Se produce cu o frecvență variabilă: 50% dintre cazuri în formele de sifilis matern netratat (primar sau secundar), 20% dintre cazuri în sifilisul precoce latent netratat și 11% dintre cazuri în sifilisul tardiv latent netratat. Indiferent dacă nașterea a avut loc la termen sau nu, este vorba de un făt născut mort, prezentând leziuni buloase pe tegumente, hepatosplenomegalie și mărire importantă de volum a abdomenului. Histologic, leziunile sunt difuze, cu prezența locală a *Treponemei pallidum*.

b) Sifilisul congenital precoce (forma gravă)

Este excepțional de rar. Survine de obicei la un prematur, realizând un tablou de septicemie (hepatosplenomegalie, icter, febră, sindrom hemoragic, convulsii etc.), la care se asociază ca element evocator, pemfigusul palmoplantar. Explorarea unui astfel de caz evidențiază de cele mai multe ori o afectare difuză (osteocondrită, afectare renală, meningită, afectare pulmonară, realizând clasicul aspect de pneumonie albă ș.a.). Evoluția este aproape constant fatală, indiferent de tratamentul aplicat.

c) Sifilisul congenital precoce (forma comună)

Constituie în patologia neonatală forma cea mai importantă. Clasic, sifilisul congenital precoce se definește prin totalitatea manifestărilor infecției sifilitice produse intrauterin, pe care copilul le prezintă în momentul nașterii sau care apar în primele șase luni de viață. Expresia bolii poate fi pur serologică, oligosimptomatică sau poate realiza un tablou clinic complet, caz în care coexistă trei categorii de manifestări: cutaneomucoase, osteoarticulare, viscerale. Debutul manifestărilor clinice în raport cu momentul nașterii poate întârzia câteva săptămâni, constituind cauza posibilă a unor grave omisiuni de diagnostic, dacă boala maternă nu este cunoscută.

Leziunile osteoarticulare. Sunt de fapt cele mai frecvente (80% dintre cazuri) și cele mai sugestive

pentru diagnostic, însă pentru a fi descoperite necesită radiografierea sistematică a scheletului (simptomatologia lor clinică poate fi înșelătoare).

Se descriu în acest cadru trei aspecte clinico-radiologice: osteocondrita, periostita și osteomielița.

Osteocondrita. Este cea mai frecventă dintre aceste leziuni (peste 80% dintre cazuri), fiind de regulă singura care are o expresie clinică proprie, în timp ce periostita și osteomielița sunt de obicei latente clinic. Osteocondrita poate fi prezentă la naștere (constituire intrauterină) sau apare în primele trei luni de viață. Leziunile sunt de obicei bilaterale și simetrice, interesează preferențial membrele superioare, fiind localizate la nivelul epifizelor „fertile“ ale oaselor lungi și anume (în ordine descrescătoare a frecvenței) interesează extremitatea distală a humerusului, extremitatea distală a femurului, extremitatea proximală a tibiei, extremitatea distală a oaselor antebrăului s.a.m.d. Clinic, tabloul este variabil, de la forme latente, la forme traduse exclusiv prin durere la mobilizare, la forme traduse prin tumefacție osoasă juxtaepifizară și până la clasică pseudoparalizie Parrot, ale cărei semne clinice cardinale sunt durerea și impotența funcțională (membrul afectat este inert, imobil, dureros, cu conservarea reflexelor și sensibilității și păstrarea mobilității degetelor). Sunt afectate de obicei membrele superioare și anume, de cele mai multe ori, unilateral. La examenul local, tegumentele sunt edemațiate și calde, se constată de asemenea tumefacție osoasă juxtaepifizară și uneori crepitații osoase. Vindecarea spontană survine în câteva săptămâni, soldându-se eventual cu deformații definitive sau impotență funcțională.

Radiologic, leziunile au o evoluție stadială. Inițial este vorba de o lărgire și densificare a liniei de osificare epifizară, care devine intens radioopacă. Altfel este vorba de o demineralizare a metafizei, care devine clară, contrastând cu opacitatea diafizară normală sau apare ca o alternanță de benzi clare și opace, dispuse transversal în zona metafizară. Progresiv, linia densă de osificare epifizară se lărgeste, capătă un aspect dințat, „în zig-zag“. Prezența acestor neregularități metafizare cu zone de distrucție osoasă și în special imaginea de liză osoasă în partea superioară a tibiei bilateral, constituie semnul Wimberger (evocator, dar nu patognomic). Ca urmare a alterării progresive a regiunii metafizare, la acest nivel se pot produce fracturi, eventual cu deplasare de segmente (nu este vorba de decolări epifizare întrucât linia de osificare epifizară urmează deplasarea epifizei).

Periostita. Deși se constituie concomitent cu osteocondrita, devine aparentă de obicei mai târziu

(între 4 și 12 luni). Spre deosebire de osteocondrită care este un „semn de certitudine“ (Marfan), periostita nu este specifică sifilisului congenital. Leziunile interesează oasele lungi, în special la membrele inferioare, mai ales fața internă a tibiei și fața externă a femurului bilateral. Sub aspect clinic, periostita rămâne de regulă latentă (rar se produc dureri, cu agitație și țipăt nocturn) sau se poate traduce printr-o îngroșare osoasă, decelabilă prin palpate. Radiologic, aspectul cel mai frecvent este acela de periostită diafizară, în care diafiza apare cu dublu contur (alte aspecte sunt cele de periostită caloasă, realizând o îngroșare periostală la nivel metafizar, cu apozitie osoasă, cu aspect de „ciocuri“ osoase sau *in extremis* se poate realiza un aspect de periostită *în bulb de ceapă*). Evoluția periostitei este de lungă durată, chiar în condiții de tratament corect.

Osteomielița (osteomielița gomoasă). Este mult mai rară; este latentă clinic, traducerea sa fiind de obicei exclusiv radiologică: imagini lacunare, multiple, rotunde, cu aspect pseudochistic sau policiclice, izolate sau asociate leziunilor de periostită. Leziunile pot interesa oricare dintre oase (craniu, maxilar, membre etc.), sediul preferențial fiind la nivelul metafizelor oaselor lungi. Leziunile au tendință rapidă la vindecare, fără a lăsa leziuni sechelare.

Leziunile cutaneomucoase. Sunt rar întâlnite în forma comună a sifilisului congenital precoce, ele fiind apanajul formelor grave, septicemice, cu evoluție de obicei mortală (a se vedea anterior).

Coriza sifilitică. Este considerată patognomonică. Ea apare între 15 și 30 de zile de viață, este totdeauna bilaterală, are evoluție afebrilă și se traduce prin obstrucție nazală marcată (care împiedică alimentația) și coriză care devine rapid purulentă, verzui-murdară, fetidă, uneori sangvinolentă. Se asociază leziuni erozive narinare și la nivelul buzei superioare. Evoluția este cronică, neinfluențată de tratament (cu excepția celui specific).

Leziunile cutanate (sifilidele). Sunt buloase (pemfigusul palmoplantar), eritematopapuloase, papuloscuamoase, papuloerozive, papulocrustoase. Sifilidele buloase (patognomonice) apar rareori, fiind prezente de obicei de la naștere sau apar în primele zile în formele mortale de boală. Sediul palmoplantar este caracteristic. Conținutul bulelor devine rapid purulent. Ele se sparg în câteva zile lăsând dermul denudat, acoperit de cruste brune (sunt foarte contagioase). Sifilidele eritematopapuloase (și ele „semn de certitudine“) apar ceva mai târziu (între săptămânile a doua și a patra), la

început pe fese și coapse, generalizându-se ulterior. Au aspectul unor pete rotund-ovalare, ușor proeminente de culoare roz-jambon sau violacee. Unele dintre ele prezintă un lizereu periferic scuamos (sifilidele papuloscuamoase). Sifilidele papuloerozive (infiltrative) au dispoziție periorală la nivelul comisurilor sau perianal. La acest nivel, pielea este îngroșată, fisurată, sângerândă. Vindecarea lor lasă cicatrici. Unele dintre ele se ulcerază, acoperindu-se de cruste (*sifilide papulocrustoase*). Evoluția naturală a tuturor acestor leziuni este la vindecare în câteva săptămâni, lăsând zone pigmentare sau cicatrici (periorale, perianale) albicioase, foarte evocatoare.

Leziunile viscerale. Includ hepatosplenomegalia (3/4 dintre cazuri), afectarea renală, pulmonară, gonadică, meningeaală ș.a.

Afectarea hepatică (în 15% dintre cazuri izolată) se poate traduce prin icter, hepatomegalie, sindrom hemoragic, ascită, edeme ș.a. Biologic sunt prezente sindromul de insuficiență hepatocelulară, sindromul inflamator (testele de floclulare, evocatoare pentru o fetopatie) și variabil sindromul de retenție biliară și citoliză. Prin vindecare se constituie o hepatită scleroasă, cu ficat mare și dur.

Afectarea renală se traduce prin proteinurie (uneori cu aspect de sindrom nefrotic congenital), hematurie și, uneori, hiperazotemie (complementul seric scăzut traduce o glomerulonefrită de complexe imune).

Meningita este de regulă latentă clinic, traducându-se prin hiperproteinorahie și moderată reacție celulară limfocitară. Pneumonia albă sifilitică, prezentă încă din viața intrauterină, constituie de obicei o descoperire necroptică. Alte manifestări asociate includ poliadenopatia, paloarea (anemie), febra (forme grave pluriviscerale), trombocitopenie, leucocitoză cu mielemie, edeme (hepatice, hipoproteice, renale) ș.a.

d) Sifilisul congenital tardiv

Este mult mai frecvent decât formele precedente, are evoluție latentă, manifestându-se între cinci și 30 de ani. Leziunile sunt deseori localizate la un singur organ sau sistem. Keratita interstițială este manifestarea cea mai frecventă (54% dintre cazuri) traducându-se prin lăcrimare, fotofobie, scăderea acuității vizuale și în final opacifierea corneei. Leziunile sunt bilaterale și beneficiază de corticoterapie. Alte leziuni oculare includ iridociclita și corioretinita. În cadrul atingerilor senzoriale se descrie afectarea urechii interne cu surditate de percepție (survine la adult). Hidrartroza bilaterală a genunchiului este o altă manifestare (prezentă în 10% dintre cazuri). Genunchiul este voluminos,

indolor, cu epanșament abundent (șoc rotulian intens). Vindecarea spontană se face fără sechele, în câteva luni. Leziunile osoase au ca principală traducere periostita osifiantă a tibiei, realizând aspectul de tibie „în iatagan“. Leziunile viscerale sunt rare în această formă (hepatită scleroasă, sclerogomoasă).

Gomele sifilitice (caracteristice) se pot dezvolta în toate organele, inclusiv la nivelul tegumentelor și în special mucoaselor (nazală, linguală, velopalatină ș.a.). Localizarea epifizară a unei astfel de gome (vizibilă radiologic: epifiza neregulată, demineralizată, mărită de volum) constituie substratul lezional al așa-numitei pseudotumori albe sifilitice (localizată cel mai des la genunchi).

e) Stigmatul sifilisului congenital

Cuprind în principal cicatricile peribucale și perianale (sau lombofesiere), atrofia testiculară și mai ales, distrofiile dentare sub forma incisivilor mediani având o scobitură semilunară (această leziune dentară, alături de surditatea labirintică și keratita interstițială, alcătuiește triada Hutchinson).

6. DIAGNOSTIC POZITIV

La stabilirea diagnosticului concură datele anamnestice (sifilis matern), datele clinicoradiologice (descrise anterior) și datele biologice (în special serologia). Prezentăm, în cele ce urmează, diagnosticul biologic. Exceptând tehnicile de identificare directă a treponemei, rar folosite (microscopie pe fond întunecat, imunofluorescența directă), diagnosticul biologic al sifilisului se bazează în special pe serologie. Testele realizabile sunt non-treponemice (utilizează antigene lipidice), așa cum sunt RBW sau reacția de floclulare cu cardiolipină VDRL – *Veneral Disease Research Laboratory* – (inclusiv varianta rapidă realizabilă pe lamă, cantitativă sau calitativă) sau teste treponemice, utilizând antigene treponemice (tulpina Reiter, tulpina Nichols). Printre acestea se numără următoarele reacții: testul de imobilizare Nelson-Meyer (TPI), testul de fixare a complementului (ambele puțin folosite), testele de imunofluorescență indirectă de tipul FTA-ABS (*Fluorescent Treponemal Antibody – Absorption Test*) sau varianta sa, FTA-ABS (IgM) indispensabilă pentru excluderea unei reacții fals pozitive (transfer pasiv de anticorpi de la mamă), teste de hemaglutinare de tip TPHA (*Treponema Pallidum Haemagglutination Assay*), teste de hemabsorbție de tipul SPHA (*Solid Phase Hemabsorption Assay*) sau teste imunoenzimice, cum sunt testul ELISA sau testul PTA (*Peroxydase Treponemal Antibody Test*). În practică, în prezența unui tablou clinicoradiologic evocator

sunt de obicei suficiente reacțiile VDRL și FTA-ABS (tip IgG sau IgM).

7. TRATAMENT

Tratamentul propriu-zis constă în administrarea unei cure unice de penicilină pe cale i.m., administrând fie doze de 50.000 u/zi, timp de 10 zile, fie recurgând la doze progresive (evită reacția Jarisch-Herxheimer), după următorul protocol: 5 u/Kg (ziua 1), 10 u/Kg (ziua 2), 100 u/Kg (ziua 3), 1.000 u/Kg (ziua 4), 10.000 u/Kg (ziua 5), 50.000 u/Kg (ziua 6), după care se continuă cu doze de 50.000 u /Kg zi, până la un total de 300.000-500.000 u/kg/zi. Unii autori recomandă totuși o a doua cură, cu doze de 50.000 u/kg/zi, timp de 10 zile. Corticoterapia (prednison, în doze de 1-2 mg/Kg/zi în zilele 1-6, apoi scădere progresivă), a fost

recomandată. Ea evită reacția Jarisch-Herxheimer care este potențial gravă (febră, colaps, convulsii, moarte), fenomene care apar la 2-12 ore după începerea tratamentului. Rezultatele tratamentului cu penicilină sunt foarte bune: vindecarea stabilă și definitivă (titrul anticorpilor urmând să scadă lent, într-un interval de 3-6 luni, până la maximum 2 ani).

8. PROFILAXIE

Accasta se realizează prin tratamentul sifilisului depistat la gravidă (sau la partenerul său sexual), utilizând una dintre următoarele scheme:

- 2,4 milioane unități Benzatinpenicilină într-o singură injecție;
- 600.000 de unități de Benzatinpenicilină/zi timp de opt zile;
- trei injecții, la interval de o săptămână, cu doze de 2,4 milioane de unități de Benzatinpenicilină.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ingall D, Musher D** – Syphilis. In: Remington JS, Klein(eds). Infectious disease of the fetus and newborn, p. 335-374, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1983.
2. **Merlin S, André J, Alacoque B** – Diagnostic de la syphilis. Valeur d'dosage des immunoglobulines M spécifiques par immunocaptation. *Presse Méd*,1984, 23, 2269.
3. **Popescu V, Dragomir D, Arion C** – Infecțiile nou-născutului. Sifilisul congenital – curs litografiat. *IMF*, Bucuresti, 1979.
4. **Reynolds DW, Stagno S, Alford CA** – Chronic congenital and perinatal infections. In: Avery GB (ed): *Neonatology*, p. 777-785, J.B. Lipincott Co, Philadelphia, Toronto,1981.
5. **Roussel B, Dupouy D, Remy G** – La syphilis congenitale. *La Méd Infant*, 1975, 4, 579-586.
6. **Steigman AJ** – Congenital (Fetal) syphilis. In: Nelson Textbook of Pediatrics, XI ed., ch. 10.57, p. 842-848, W.B Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto,1979/.
7. **Wilfert C, Gutman L** – Syphilis. In: Feigin R D and Cherry JD (ed): Textbook of Pediatrics Infectious Diseases, p. 1427-1436, WB Saunders Co., Philadelphia,1981.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabiei, Nr. 21, Sector 2, București