

## Süüfilise laboratoorne diagnostika

Eesti Laborimeditsiini Ühingu (ELMÜ) töö on korraldatud nii, et kui meditsiinilaborid vajavad mõnda uut diagnostilist suunist või reeglistikku, siis selle koordineerimiseks luuakse ELMÜs töörühm. Töörühma kutsutakse oma eriala tundvad ELMÜ liikmed põhimõttel, et kaasatud oleksid kõik suuremad Eesti laborid. Praeguseks on ELMÜs loodud 10 töörühma, viimane loodud töörühm on urogenitaalsete infektsioonide diagnostika töörühm.

- **Urogenitaalsete infektsioonide diagnostika (UGID) töörühm (töörühma juht Kai Jõers (TÜK))** loodi 25. veebruaril 2014. aastal eesmärgiga
  - koostada laboritele tõendus põhised soovitusel urogenitaalsete infektsioonide diagnostika osas;
  - olla aktiivsed partnerid seltsidele ja ühingutele, kus arutatakse urogenitaalsete infektsioonhaiguste jälgimist ja diagnostikat;
  - osaleda ravijuhiste koostamisel, kus puudutatakse urogenitaalsete infektsioonide diagnostikat.

Süüfilise laboratoorse diagnostika algoritm on süüfilise diagnostika alamtöörühma (alamtöörühma juht Monyca Sepp (Pärnu H, IVKH)) esimene konsensusdokument, mis on soovituslik kõikidele Eesti meditsiinilaboritele.

### ELMÜ süüfilise laboratoorse diagnostika algoritm 2014

Koostajad: Elo Saue (ITK), Kai Jõers (TÜK), Maiga Mägi (PERH), Maire Tehvre (LTKH), Monyca Sepp (Pärnu H, IVKH), Paul Naaber (Quattromed), Raili Randoja (TÜK)

Algoritmi aluseks on:

IUSTI: 2014 European Guidelines on the Management of Syphilis  
<http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>

IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis  
<http://std.sagepub.com/content/20/5/300>

UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008  
<http://std.sagepub.com/content/19/11/729>

#### 1. *T pallidum* otsene määramine

*Treponema pallidum*'i määramine haavandist, nakatunud lümfisõlmedest, platsentast, lahangumaterjalist, vastsündinul nt ninaneelu aspiraadist:

- NAAT (teised meetodid ei ole Eestis kasutusel)

#### 2. Süüfilise seroloogilised laboriuuringud

##### • **Sõeluuring**

- Treponemaalne testsüsteem, mis määrab koos nii IgM kui ka IgG tüüpi antikehi.
- Eelistatud EIA, CLIA, CMIA, TPPA. Võib kasutada immunokromatograafiat POC testina. Lateksaglutinatsioonitestid (näiteks TPHA) ei ole soovitatavad.
- Positiivne sõeluuringu tulemus tuleb kinnitada.

##### • **Kinnitavad uuringud**

- Esimeseks kinnitavaks uuringuks on treponemaalne testsüsteem, mis eristab IgM ja IgG antikehi.

- Kinnitava uuringu testsüsteem peab sisaldama vähemalt *T pallidum* spetsiifiliste antigeenidena rekombinantseid antigeene – Tp15, Tp17, Tp47. Tulemuste interpreteerimine (vt ka allolev Soovituslikud labori kommentaarid)
  - IgG – pos, IgM- neg/pos – jääb lõplikuks tulemuseks;
  - IgG - neg, IgM –pos – IgM teha üle kolmanda spetsiifilise kinnitava IgM määrava testsüsteemiga;
  - IgG – neg/piiripealne, IgM – neg/piiripealne – teha üle uue treponemaalse kinnitava testsüsteemiga, mis määrab eraldi IgM kui ka IgG tüüpi antikehi, kuid erineb algselt sõeluuringul kasutatud meetodist;
  - Selgusetu juhtum – teha uuest proovimaterjalist uuesti sõeluuring u 4 nädala pärast.
- **RPR kasutamine**
  - RPR tiiter tuleb alati teha, kui kinnitav test on positiivne. Esmane RPR määratakse lahjenduste reas 1:1-1:16 (vähemalt 4 lahjenduses), vältimaks protsooni efekti. RPR tiitrit teeb ja jääb tegema kinnitavaid uuringuid teostav labor sama testsüsteemiga vastavalt 1, 3 ja iga 6 kuu tagant.
  - RPR – kasutatakse ainult haiguse kulu ja ravi efektiivsuse jälgimiseks.
- **Kaasasündinud süüfilise diagnostika**
  - Vastsündinul kasutada uuringumaterjalina veeniverd, mitte nabaväädist võetut.
  - Põhiuuringud:
    - veri: *T pallidum* Ab,
    - RPR, TPHA tiiter verest teha paralleelselt ema verega, mis on võetud sünnitusel samaaegselt
  - Kui lapse sõeluuring on negatiivne:
    - siis RPR tiiter lapse verest.
  - Kui lapse sõeluuring positiivne:
    - siis vastsündinutel eraldi IgM määrata kahel erineval meetodil;
    - TPHA tiiter paralleelselt ema verega. Nelja- või enamakordne tiitri tõus (nt 1:8-lt 1:32-le) võrrelduna ema tiitri väärtusega viitab kaasasündinud süüfilisele. 3 kuu jooksul pärast sünnitust samasugune tiitri tõus viitab kaasasündinud süüfilisele;
    - positiivne sõeluuring >12 kuud vanal lapsel viitab kaasasündinud süüfilisele.
- **Neurosüüfilise diagnostika**
  - Liikvori (CSF) uuringuteks kasutada ainult liikvori jaoks ettenähtud testsüsteeme.
  - NAAT uuring liikvorist on madala tundlikkuse ja spetsiifilisusega.
  - Põhiuuringud:
    - CSF: TPHA;
    - positiivne TPHA tulemus ei kinnita neurosüüfilise diagnoosi, kuid negatiivne tulemus välistab suure tõenäosusega neurosüüfilise;
    - positiivse TPHA korral selgita lõpptiitri väärtus.
  - Indeks (ei tunnustata 2014. aasta ravijuhises )  
 Indeksit kasutatakse hematoentsefaalbarjääri läbilaskvuse ja intratekaalse immunoglobuliinide (sh spetsiifiliste) funktsiooni hindamiseks (arvutuslik)
    - *Treponema pallidum* IgG indeks (ka patogeeni indeks)
      - CSF: üld IgG, *T pallidum* IgG, Alb
      - Veri: üld IgG, *T pallidum* IgG, Alb
    - Indeksi väärtus >1.5 võib viidata neurosüüfilisele

- TPHA indeks Vienna 2000 (kasutatav nimetus ka albumiini koefitsient)
  - CSF: TPHA titr, Alb
  - Veri: Alb

CSF TPHA titr

$$\text{TPHA indeks Vienna 2000} = \frac{\text{CSF TPHA titr}}{\text{Alb gradient (CSF-Alb} \times 10^3 / \text{S-Alb)}}$$

- TPHA indeks >70 ja CSF TPHA titr >320 võib viidata neurosüüfilisele.

### Soovituslikud labori kommentaarid vere seroloogiliste uuringute korral (lähtuda juhtumi põhiselt)

Esmane skriining	I kinnitav test		II kinnitav test		RPR	Kommentaar
	IgG + IgM	IgG	IgM	IgG		
neg *	MT	MT	MT	MT	MT	Puudub seroloogiline viide süüfilisele, värske infektsiooni kahtlusel soovitage kordusuuringut 3-4 nädala pärast
pos **	neg	neg	neg	neg	MT	Esmane skriiningtest positiivne, kinnitavad testid negatiivsed. Tõenäoliselt mittespetsiifiline reaktsioon skriiningtestis. Värske infektsiooni kahtlusel soovitage kordusuuringut 3-4 nädala pärast.
pos**	pos	neg	MT	MT	neg	Leid viitab läbipõetud infektsioonile. Soovitame kontrollida kas patsient on saanud adekvaatset ravi.
pos**	neg	neg	pos	neg		
pos**	pos	pos	MT	MT	neg	Leid viitab hiljutisele või varasemalt läbipõetud infektsioonile. Soovitame kontrollida kas patsient on saanud adekvaatset ravi.
pos**	neg	neg	pos	pos		
pos**	pos	neg/pos	MT	MT	pos	Leid võib viidata aktiivsele infektsioonile. Vajalik ravijärgne RPR tiitri jälgimine.
pos**	neg	neg/pos	pos	neg/pos		
pos**	neg	neg	neg	pos	neg	Kahtlus värsele infektsioonile, võimalik ka mittespetsiifiline reaktsioon. Soovitame kordusuuringut 3-4 nädala pärast.
pos**	neg	pos	neg	neg		
pos**	neg	neg	neg	pos	pos	Leid võib viidata värsele infektsioonile. Soovitame kordusuuringut 3-4 nädala pärast.
pos**	neg	pos	neg	neg		
pos**	neg	pos	neg	pos	neg	Kahtlus värsele infektsioonile, võimalik ka mittespetsiifiline reaktsioon. Soovitame kordusuuringut 3-4 nädala pärast.
pos**	neg	pos	neg	pos	pos	Leid võib viidata värsele infektsioonile. Soovitame kordusuuringut 3-4 nädala pärast.

pos                    positiivne  
 neg                    negatiivne  
 neg/pos              negatiivne või positiivne  
 MT                    mitte teostada

\* negatiivse sõeluuringu korral üldjuhul ei lisata kommentaari, kasutada vaid erandjuhul labori valikul

\*\* positiivse sõeluuringu korral väljastab labor vastuse kommentaariga: Veri saadatud kinnitavatele uuringutele

## Kasutatud kirjandus

1. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis <http://std.sagepub.com/content/20/5/300>
2. UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008 <http://std.sagepub.com/content/19/11/729>
3. IUSTI: 2014 European Guideline on the Management of Syphilis <http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>
4. WHO: 2013 Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus 2013:107-129 [www.who.int](http://www.who.int)
5. Tong, M.-L., Lin, L.-R., Liu, L.-L., Zhang, H.-L., Huang, S.-J., Chen, Y.-Y., Guo, X.-J., Xi, Y., Liu, L., Chen, F.-Y., Zhang, Y.-F., Zhan, Q., Yang, T.-C. Analysis of 3 Algorithms for Syphilis Serodiagnosis and Implications for Clinical Management. Clin Infect Dis 2014; <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/03/05/cid.ciu087>
6. Ho, E. L., Lukehart, S. A. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. J Clin Invest 2011;121(12):4584-4592. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI57173>
7. Loeffelholz, M. J., Binnicker, M. J. It Is Time To Use Treponema-Specific Antibody Screening Tests for Diagnosis of Syphilis. J Clin Microbiol 2012;50(1):2 <http://jcm.asm.org/content/50/1/2>
8. Castro, A., Jost, H., Cox, D., Fakile, Y., Kikkert, S., Tun, Y., Zaidi, A., Park, M. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. BMJ Open 2013;3:e003347 <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003347>
9. Schmidt, B. L., Edjlalipour, M., Luger, A. Comparative Evaluation of Nine Different Enzyme-linked Immunosorbent Assays for Determination of Antibodies against Treponema pallidum in Patients with Primary Syphilis. J Clin Microbiol 2000;38(3):1279-1282 <http://jcm.asm.org/content/38/3/1279>
10. CDC: Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2010 (vol 59. 17.12.2010) [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)
11. 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. Postep Derm Alergol 2013;XXX:4:203-210 <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2013.37029>
12. Nemes-Nikodem, E., Vörös, E., Ponyai, K., Parducz, L., Karpati, S., Rozgonyi, F., Ostorhazi, E. The importance of IgM positivity in laboratory diagnosis of gestational and congenital syphilis. Eur J of Microbiology and Immunology 2012;2:2:157-160 <http://dx.doi.org/10.1556/EuJMI.2.2012.2.9>
13. Seña, A. C., White, B. L., Sparling, P. F. Novel Treponema pallidum Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. Clin Infect Dis 2010;51(6):700-708 <http://dx.doi.org/10.1086/655832>
14. Liu, C., Ou, Q., Chen, J., Lin, S., Jiang L., Yang, B. The Diagnostic Value and Performance Evaluation of Five Serological Tests for the Detection of Treponema pallidum <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.21667>
15. Causer, I. M., Kaldor, J. M., Fairley, C. K., Donovan, B., Karapanagiotidis, T. et al. A Laboratory-Based evaluation of For Rapid Point-of-Care Tests for Syphilis. PLoS ONE 2014;9(3):e91504 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091504>
16. Jafari, Y., Peeling, R. W., Shivkumar, S., Claessens, C., Joseph, L., Pai, N. P. Are Treponema pallidum Specific Rapid and Point-of-Care Tests for Syphilis Accurate Enough for Screening in Resource Limited Settings? Evidence from a Meta-

17. Zhuang, Y. H., Tian, Y., Chen, Y., Tang, J., Wang, J. Q., Li, P., Li, Q., Jiang, Y. Q. Evaluation of the Determine Syphilis TP assay for the detection of antibodies against *Treponema pallidum* for the serodiagnosis of syphilis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;Jun;31(6):925-935 <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1388-6>
18. Bosshard, P.P. Usefulness of IgM-specific enzyme immunoassays for serodiagnosis of syphilis: Comparative evaluation of three different assays. *J Infect* 2013;67:35-42 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.03.011>
19. Hunter, M. G., Robertson, P.W., Post, J. J. Significance of Isolated Reactive Treponemal Chemiluminescence Immunoassay Results *J Infect Dis* 2013;207:1416-1423 <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis459>
20. Bosshard, P. P., Graf, N., Fröhlich Knaute, D., Kündig, T., Lautenschlager, S., Weber, R. Response of *Treponema pallidum* Particle Agglutination Test Titers to Treatment of Syphilis. *CID* 2013;56:463-464. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis850>
21. Harding, A. S., Ghanem, K. G. The Performance of Cerebrospinal Fluid Treponemal-Specific Antibody Tests in Neurosyphilis: A Systematic Review. *Sex Transm Dis* 2012;39:4:291-297  
<http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824c0e62>
22. Ho, E. L., Marra, C. M. Treponemal Tests for Neurosyphilis-Less Accurate Than What We Thought? *Sex Transm Dis* 2012;39:4:298-299  
<http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824ee574>