

Syfilis – glömd men inte borta

DET SVÅRA ÄR ATT MISSTÄNKTA DIAGNOSEN – NÄR DEN VÄL BEKRÄFTATS REMITTERAS TILL DERMATOVENERELOG

Petra Tunbäck,
överläkare, docent,
Verksamhet hud- och
könssjukvård, Sahlgrenska universitets-
sjukhuset, Göteborg;
vice ordf, sektionen
för venerologi inom
SSDV (Svenska säll-
skapet för dermatolo-
gi och venerologi)
● petra.tunback@vgregion.se

Syfilis orsakas av spiroketen *Treponema pallidum* sub-species *pallidum*. Bakterien sprids huvudsakligen genom sexuell kontakt, men kan även överföras via blod och från mor till foster via placenta. Enligt WHO inträffar ca 6 miljoner nya syfilisfall per år globalt, och en ökning av förekomsten ses i flera länder [1, 2]. Även kongenital syfilis har blivit vanligare, och i till exempel USA har en nästan fyrfaldig ökning setts mellan år 2013 och 2018 [3].

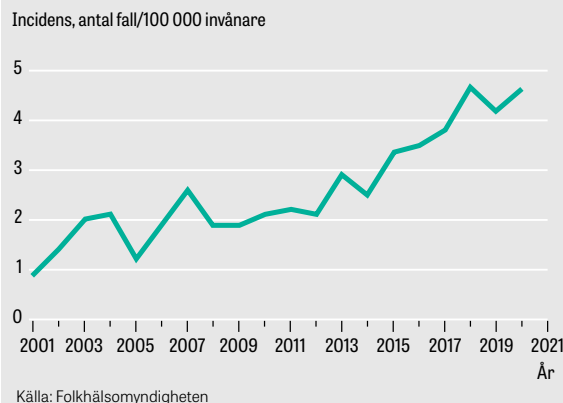
I Sverige blev syfilis allt ovanligare under 1900-talets sista decennier, men har därefter börjat öka på nytt, om än från låga nivåer (Figur 1). År 2020 anmäldes 474 fall av tidig syfilis i Sverige, vilket ger en incidens på 4,6 fall/100 000 invånare [4]. De övriga anmälningspliktiga sexuellt överförda sjukdomarna minskade mellan åren 2019 och 2020, men för syfilis sågs en ökning med 10 procent. Och denna ökning sågs alltså trots covid-19-pandemin. Spridningen av syfilis år 2020 sågs framför allt bland män som har sex med män, och i en majoritet av fallen angavs Sverige som smittland. Smittspridningen skedde främst i storstadsregionerna.

Indelning och kliniska symtom

Syfilis indelas i olika stadier [5], där tidig syfilis omfattar symtomgivande primär och sekundär syfilis samt tidig latent syfilis och klassificeras som smitta inom senaste året. Sen syfilis omfattar symtomgivande tertiär syfilis samt sen latent syfilis, och här ligger smittotillfället mer än ett år tillbaka i tiden. Risk för sexuell smitta (genital, anal eller oral) anses endast föreligga under första året efter smittotillfället och smittskyddsanmälan och smittspårning är därför obligatorisk vid tidig syfilis, men inte vid sen syfilis. Risk för blodsmitta och smitta till foster föreligger, till skillnad från den sexuella smittan, även vid sen syfilis.

När misstanke om syfilis uppstått och diagnosen väl är ställd remitteras patienten till dermatovenerolog för behandling och uppföljning. Detta är lätt gjort, men det svåra är att misstänka diagnosen. En patient kan söka vårdcentral, urolog eller gynekolog för en klassisk primär syfilis med ett oömt, solitärt sår anogenitalt som oftast uppkommer 2-3 veckor efter smitta. Inkubationstiden kan dock vara upp till 3 månader. Det primära såret kan även sitta oralt om inokulationen skett genom oralt samlag, alternativt intraanalt eller vaginalt, vilket patienten kanske inte märker då såret sällan ömmer. Primärsåret läker spontant på 6-8 veckor även om behandling inte ges. Redan innan såret har läkt kan patienten utveckla symtom på sekundär syfilis med rödbruna hudutslag på bålen, som typiskt även involverar handflator och fotsulor, en klassisk manifestation vid sekundär sy-

FIGUR 1. Incidensen för syfilis i Sverige år 2001-2020



»I Sverige blev syfilis allt ovanligare under 1900-talets sista decennier, men har därefter börjat öka på nytt, om än från låga nivåer ...«

filis (Figur 2). Även slemhinneförändringar kan ses i det sekundära stadiet, och dessa är mycket smittsamma. Spiroketerna sprids hematogent under det sekundära stadiet, och samtidig allmänpåverkan med feber, huvudvärk och generell adenopati är inte ovanlig. I enstaka fall kan den hematogena spridningen även ge upphov till exempelvis hepatit eller nefrit. Symtom på grund av CNS-engagemang vid tidig syfilis är relativt ovanliga, men kan förekomma framför allt i form av hörsel- eller ögonpåverkan med till exempel uveit. Utan behandling läker symtomen

HUVUDBUDSKAP

- Antalet fall av syfilis har långsamt ökat i både Sverige och globalt sedan början på 2000-talet.
- Kliniska tecken på syfilis varierar från en oömt sårbildning till feber, utslag, allmänpåverkan och neurosyfilis med CNS-engagemang.
- Kongenital syfilis är mycket ovanlig i Sverige, men vid positiv syfilisserologi hos gravid kvinna bör man snabbt ta ställning till om kvinnan behöver behandling eller om serologin avspeglar en tidigare välbehandlad infektion.



Figur 2. Utslag vid sekundär syfilis. Bild: Verksamhet hud- och könssjukvård, Sahlgrenska universitetssjukhuset.

vid sekundär syfilis ut efter 2-6 veckor, men kan sedan recidivera under ett år efter smittotillfället. Den skiftande kliniken vid sekundär syfilis kan leda till att patienten söker läkare inom till exempel allmänmedicin, infektionsmedicin, ÖNH eller oftalmologi.

Trots att symtomen vid sekundär syfilis klingar av kan spiroketerna finnas kvar i kroppen under en latent fas och senare aktiveras till tertiär syfilis. Denna diagnos är numera mycket ovanlig i Sverige, men då den inte är anmälningspliktig finns inga säkra data gällande prevalensen. Symtomen vid tertiär syfilis kan variera beroende på vilket organ som är involverat och uppstår först många år efter smittotillfället. Patienten kan utveckla benign tertiär syfilis med så kallade gummabildningar, nodulära lesioner som oftast drabbar hud och skelett, eller kardiovaskulär syfilis med aortit och aortaaneurysm. Den vanligaste manifestationen vid tertiär syfilis är dock sen neurosyfilis, som kan ge neuropsykiatriska symtom i form av dementia paralytica med progredierande demens eller tabes dorsalis (progressiv parenkymatos nervdegeneration) som kan medföra ataxi och nedsatta reflexer. Även stroke kan ses som en manifestation av sen meningovaskulär neurosyfilis. Dessa ovanliga fall kan till exempel dyka upp inom psykiatri eller på en neurologiklinik. I en studie från Kina undersöktes 1 968 fall av tertiär syfilis, varav 82 procent hade neurosyfilis, 9 procent benign tertiär syfilis och 7 procent kardiovaskulär syfilis [6].

Latent syfilis definieras som positiv syfilisserologi hos en person som inte har några symtom och som inte har fått adekvat syfilisbehandling. Som nämnts delar man även här in infektionen i tidig och sen. Tidpunkten för smittotillfället kan ofta vara svår att fastställa, men ibland får man fram anamnestiska uppgifter om ett misstänkt primärsår och/eller ett hudutslag som kan överensstämma med syfilis. Om patienten provtagits för syfilis med negativt resultat vid tidigare tillfälle, så kan även detta datum vara till hjälp för att datera infektionen.

Diagnostik

Diagnostiken är oftast indirekt och baseras på serologi med påvisande av antikroppar mot syfilisbakterien. Vid övrigt positiv syfilisserologi bör man överväga följande tre orsaker: 1) obehandlad syfilis, 2) tidigare behandlad syfilis med kvarstående antikroppar eller

3) icke-venerisk treponematos (yaws, endemisk syfilis, pinta). Icke-veneriska treponematoser ser serologiskt ut som syfilis och behandlas på samma sätt, men orsakas inte av sexuellt överförda treponemer utan smittas via nära kontakter, ofta redan i barndomen. De icke-veneriska treponematoserna är mycket ovanliga i Sverige.

Vid svårigheter med tolkningen av serologin kan dermatovenereolog kontaktas.

Indikationen för syfilisserologi är bred, och provtagning kan utföras vid epidemiologisk eller klinisk misstanke om infektion och som screening vid sexuella utlandskontakter, hos män som har sex med män, hos hivinfekterade samt frikostigt vid oskyddat samlag med flera olika partner. Blodgivare testas rutinmässigt för syfilis, och alla gravida kvinnor erbjuds syfilisprovtagning.

Direktpåvisande av DNA kan användas vid tidig symtomgivande syfilis för att påvisa spiroketer från primärsåret eller från de smittsamma slemhinnelesioner som ibland ses genitalt eller i munslemhinna vid sekundär syfilis.

Vid misstänkt neurosyfilis rekommenderas lumbalpunktion, och diagnosen baseras då på en sammanvägning av likvorundersökning med analys av syfilisantikroppar, blodprov och klinik.

Behandling och uppföljning

Alla fall av syfilis ska handläggas av, eller i samråd med, dermatovenereolog. Indikationerna för behandling är vida, då det tyvärr saknas markör för utläkning. Vid fall med positiv syfilisserologi utan säker uppgift om tidigare behandling ges behandling för att eliminera risken för insjuknande i tertiär syfilis. Detta gäller alltså även fall med latent syfilis.

Förstahandspreparat är penicillin. Initialt baserades behandlingen på erfarenhet, då den etablerades före moderna kliniska studier. Ingen resistensutveckling har noterats trots decennier av penicillinanvändning, och studier har senare visat att penicillin är mycket effektivt [7]. Däremot har makrolidresistens ökat, med nedsatt känslighet för azitromycin och erytromycin som följd [8].

Syfilisinfectionen botas med låga doser av penicillin, men det krävs kontinuerlig penicillinemi för utläkning, och i internationella riktlinjer rekommenderas därför att depåpreparat med penicillin ges [9]. Vid tidig syfilis ges en enda långverkande penicillininjektion intramuskulärt, och vid sen syfilis ges en injektion i veckan under 3 veckor. Terapisvikt är sällsynt. Doxycyklin kan ges vid penicillinallergi, och klinisk erfarenhet visar att också detta fungerar väl. En nackdel med peroral behandling är att man inte har kontroll på följsamheten.

Den så kallade Jarisch-Herxheimerreaktionen (JHR) är en feberreaktion som kan komma inom 24 timmar efter inledd syfilisbehandling. Utöver feber kan patienten få huvudvärk, muskelvärk, illamående och en övergående aktivering av de syfilitiska symtomen med till exempel uppblossning av hudutslag. Reaktionen kan lätt misstolkas som orsakad av behandlingen. Den exakta mekanismen är inte känd, men man tror att detta är en inflammatorisk reaktion orsakad av spiroketerna [10]. Reaktionen ses framför allt vid behandling av tidig syfilis, och då hos 50-80

procent av patienterna. Vid behov kan paracetamol ges, och besvären klingar spontant av inom ett dygn. Om en gravid kvinna behandlas kan JHR utlösa prematurt värkarbete.

Efter adekvat behandling har patienten kvar specifika syfilisantikroppar, oftast livslångt. Om syfilisantikroppar påvisas hos en patient ska man därför alltid efterhöra om patienten behandlats för syfilis tidigare i livet. Detta scenario är inte ovanligt då man screenar en person som kommer från ett land med högre förekomst av syfilis.

Immunitet uppnås inte efter genomgången syfilis, och en person kan således bli smittad upprepade gånger.

Det finns i dagsläget inget tillgängligt vaccin mot syfilis [11].

Kongenital syfilis

I Sverige är kongenital syfilis mycket ovanlig, och endast några få fall har rapporterats in de senaste fem åren. När det väl händer blir både gynekolog och barnläkare inblandade ...»

»I Sverige är kongenital syfilis mycket ovanlig, och endast några få fall har rapporterats in de senaste fem åren. När det väl händer blir både gynekolog och barnläkare inblandade ...«

Smittan sker främst genom transplacentär överföring av treponemer till fostret; den kan ske under hela graviditeten, men är ovanlig före andra trimestern. Risken för överföring är störst vid obehandlad tidig syfilisinfektion hos kvinnan, och smittrisen till fostret anges vara 70-100 procent vid primär och sekundär syfilis samt 40 procent vid tidig latent syfilis. Däremot är risken för överföring vid obehandlad sen syfilis hos den gravida kvinnan betydligt lägre och anges till ≤ 10 procent.

Då penicillin passerar placenta kan tidig syfilisbehandling av den gravida kvinnan nästan alltid förhindra kongenital syfilis [12]. Eventuell kongenital infektion hos fostret botas oftast även om behandlingen ges först senare under graviditeten.

Det är alltså angeläget att snabbt starta behandling hos alla gravida kvinnor med syfilis och att efter behandling följa upp kvinnan, samt även barnet efter förlossningen, med syfilisserologi.

Bästa sättet att förhindra kongenital syfilis är en välfungerande och tillgänglig mödravård, där den gravida kvinnan provtas för syfilis. Enligt den föreskrift som trädde i kraft år 2005 ska vårdgivare i Sverige erbjuda alla gravida kvinnor provtagning för hepatit B, hiv och syfilis så tidigt i graviditeten att det är möjligt att vidta adekvata medicinska åtgärder i syfte att skydda barnet mot sjukdom [13]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:21059

och barnläkare inblandade och samråder då med dermatovenereolog om handläggning.

De kliniska följder som kongenital infektion kan ge är spontan abort på grund av massiv fosterinfektion eller att barnet är dött vid födelsen efter fullgång-tiden, och då med tecken på generell syfilisinfektion. Barnet kan även vid partus, eller strax efter, uppvisa symtom som liknar dem som uppstår vid sekundär syfilis hos vuxna. Även sen kongenital syfilis kan ses hos barn, och symtomen debuterar då ofta i 2-5-års-åldern.

REFERENSER

- Spicknall I, Kreisel K, Weinstock H, et al. STI Prevalence, incidence, and costs in the United States: new estimates, new approach. Sex Transm Dis. 2021;48(4):207.
- Spiteri G, Unemo M, Mårdh O, et al. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. Epidemiol Infect. 2019;147:e143.
- Kuehn BM. Dramatic increase in US congenital syphilis cases. JAMA. 2020;324(4):328.
- Folkhälsomyndigheten. Syfilis. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/syfilis/?t=county>
- Acton W. The modern treatment of the advanced stages of constitutional syphilis. Br Med J. 1872;2(607):186-7.
- Tang W, Huang S, Chen L, et al. Late neurosyphilis and tertiary syphilis in Guangdong province, China: results from a cross-sectional study. Sci Rep. 2017;7:45339.
- Shafer J, Usilton L, Price E. Long-term studies of results of penicillin therapy in early syphilis. Bull World Health Organ. 1954;10(4):563-78.
- Sanchez A, Mayslich C, Malet I, et al. Surveillance of antibiotic resistance genes in Treponema pallidum subspecies pallidum from patients with early syphilis in France. Acta Derm Venereol. 2020;100(14):adv00221.
- Centers of Disease Control and Prevention (CDC). STD treatment guidelines. Syphilis. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>
- Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. Am J Trop Med Hyg. 2017;96(1):46-52.
- McIntosh EDG. Development of vaccines against the sexually transmitted infections gonorrhoea, syphilis, Chlamydia, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus and Zika virus. Ther Adv Vaccines Immunother. 2020 Jun 27;8:2515135520923887.
- Rac M, Revell P, Eppes C. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(4):352-63.
- SOSFS 2004:13. Socialstyrelsens föreskrifter om infektionsscreening av gravida.

SUMMARY

Syphilis, the forgotten disease

The incidence of syphilis was decreasing during the last decades of the 20th century, partly due to the awareness and fear of hiv. However, an increase is now apparent in many countries. It is still uncommon in Sweden compared to chlamydia and gonorrhoea, and the incidence is 4.6/100.000 inhabitants. The infection can be latent and without symptoms, but also manifest itself as a painless genital ulcer, with rash and fever, or as neurosyphilis. Congenital infection due to transmission of the syphilis spirochete from an infected mother to her fetus is still a problem in many parts of the world. In order to prevent congenital syphilis it is important for all pregnant women to have access to maternal care during their pregnancy, and to get efficient treatment if diagnosed with syphilis.