

Η σύφιλη ως διαγνωστικός γρίφος: αποκωδικοποιώντας τις ορολογικές εξετάσεις

Φλωρεντίνα Σύλβια Δελλή¹, Μιχαήλ Αραμπατζής², Έλενα Σωτηρίου²

¹Ν.Α.Δ.Ν.Θ.-Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο

²Α' Δερματολογική Κλινική Α.Π.Θ.-Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο

Περίληψη

Η σύφιλη, μια σημαντική και με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα λοιμώδους νόσος, είναι πλήρως αντιμετωπίσιμη όταν διαγνωστεί έγκαιρα. Ωστόσο, η εργαστηριακή επιβεβαίωσή της παραμένει μια ιδιαίτερη διαγνωστική πρόκληση, καθώς βασίζεται κυρίως σε ορολογικές εξετάσεις που απαιτούν προσεκτική ερμηνεία. Η αδυναμία καλλιέργειας του *Treponema pallidum* και η περιορισμένη διαθεσιμότητα μοριακών μεθόδων καθιστούν τις τρεπονημικές και μη τρεπονημικές δοκιμασίες τον ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης.

Παρά την ευρεία χρήση τους, οι ορολογικές εξετάσεις παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς: μπορεί να είναι αρνητικές στα πρώιμα στάδια της λοίμωξης, να εμφανίζουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα, να απαιτούν κατανόηση τίτλων αραιώσεων και τετραπλάσιων μεταβολών, ενώ η ερμηνεία τους επηρεάζεται από προηγούμενη λοίμωξη, από τη θεραπεία και την ανοσολογική απάντηση του ασθενούς. Επιπλέον, η χρήση διαφορετικών διαγνωστικών αλγορίθμων (παραδοσιακού και αντίστροφου) και η πιθανή διαφωνία μεταξύ τρεπονημικών και μη τρεπονημικών εξετάσεων προσθέτουν περαιτέρω πολυπλοκότητα.

Η κατανόηση της σημασίας κάθε εξέτασης είναι απαραίτητη για την αποφυγή λανθασμένων συμπερασμάτων και περιττών παρεμβάσεων. Οι τρεπονημικές δοκιμασίες υποδηλώνουν προηγούμενη ανοσολογική αναγνώριση του *T. pallidum*, ενώ οι μη τρεπονημικές εξετάσεις παρέχουν μια έμμεση εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Τελικά, η ορθή διάγνωση της σύφιλης δεν βασίζεται σε ένα μεμονωμένο εργαστηριακό αποτέλεσμα, αλλά στη συνδυασμένη αξιολόγηση των ορολογικών ευρημάτων, του ιστορικού, της κλινικής εικόνας και της προηγούμενης θεραπευτικής πορείας του ασθενούς.

Λέξεις-κλειδιά: σύφιλη, *Treponema pallidum*, ορολογικές εξετάσεις, τρεπονημικές δοκιμασίες, VDRL, RPR, διαγνωστικοί αλγόριθμοι, ερμηνεία εργαστηριακών αποτελεσμάτων.

Syphilis as a Diagnostic Puzzle: Decoding Serologic Testing

Florentina Sylvia Delli¹, Mixail Arampatzis², Elena Sotiriou²

¹Dermatologist-Venereologist, State Hospital for Skin and Venereal Diseases
Thessaloniki, Hippokratia General Hospital

²Aristotle University, First Department of Dermatology and Venereology, School of
Medicine, Thessaloniki, Greece

Abstract

Syphilis remains an important and increasingly prevalent infectious disease that is highly treatable when diagnosed promptly. However, laboratory confirmation continues to represent a significant diagnostic challenge, as it relies primarily on serologic testing requiring careful interpretation. The inability to culture *Treponema pallidum* in routine clinical laboratories and the limited availability of molecular diagnostic methods make treponemal and nontreponemal assays the cornerstone of diagnosis.

Despite their widespread use, syphilis serologic tests have important limitations. They may be negative during early infection, produce false-positive results, require interpretation of dilution titers and fourfold changes, and are influenced by previous infection, prior treatment, and individual host immune responses. Furthermore, the use of different diagnostic algorithms (traditional and reverse algorithms) and discordant treponemal and nontreponemal results may further complicate clinical decision-making.

Understanding the clinical meaning of each serologic test is essential to avoid misinterpretation and unnecessary interventions. Treponemal tests indicate immunologic recognition of *T. pallidum*, whereas nontreponemal tests provide an indirect assessment of disease activity and response to therapy. Ultimately, accurate diagnosis of syphilis cannot rely on a single laboratory result but requires integration of serologic findings with clinical presentation, patient history, previous treatment, and longitudinal evaluation of laboratory results.

Keywords: syphilis, *Treponema pallidum*, serologic testing, treponemal tests, VDRL, RPR, diagnostic algorithms, interpretation of laboratory results.

Εισαγωγή

Ο ορισμός του επιβεβαιωμένου κρούσματος με σύφιλη είναι: «Κάθε άτομο που πληροί τα εργαστηριακά κριτήρια για επιβεβαίωση κρούσματος». Ποια είναι όμως τα εργαστηριακά κριτήρια και πόσο ακριβή και σαφή είναι? Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), αρκεί η ανίχνευση αντισωμάτων του *Treponema pallidum* με δοκιμασία ανίχνευσης (TPHA, TPPA ή EIA) και, επιπρόσθετα, είτε ανίχνευση αντισωμάτων TP-IgM (με IgM-ELISA, άμεσο αποτύπωμα IgM ή τα 19S-IgM-FTA-abs), είτε με μη ειδική τρεπονημική δοκιμασία (RPR, VDRL) (1,2).

Παρότι όλα φαίνονται απλά, θα χαρακτηρίζαμε τον εργαστηριακό έλεγχο για τη σύφιλη ως δυσλειτουργικό, συγκεκριμένο και αμφίσημο

Η σύφιλη θεωρείται μια σημαντική λοίμωξη, με συχνότητα που αυξάνεται συνεχώς τα τελευταία χρόνια (2,3,4). Εφόσον είναι εξαιρετικά αντιμετωπίσιμη όταν διαγνωστεί έγκαιρα, οφείλουμε να κατανοούμε τις διαγνωστικές εξετάσεις — ακόμη κι όταν οι ίδιες φαίνεται να κάνουν ό,τι μπορούν για να μας δυσκολέψουν.

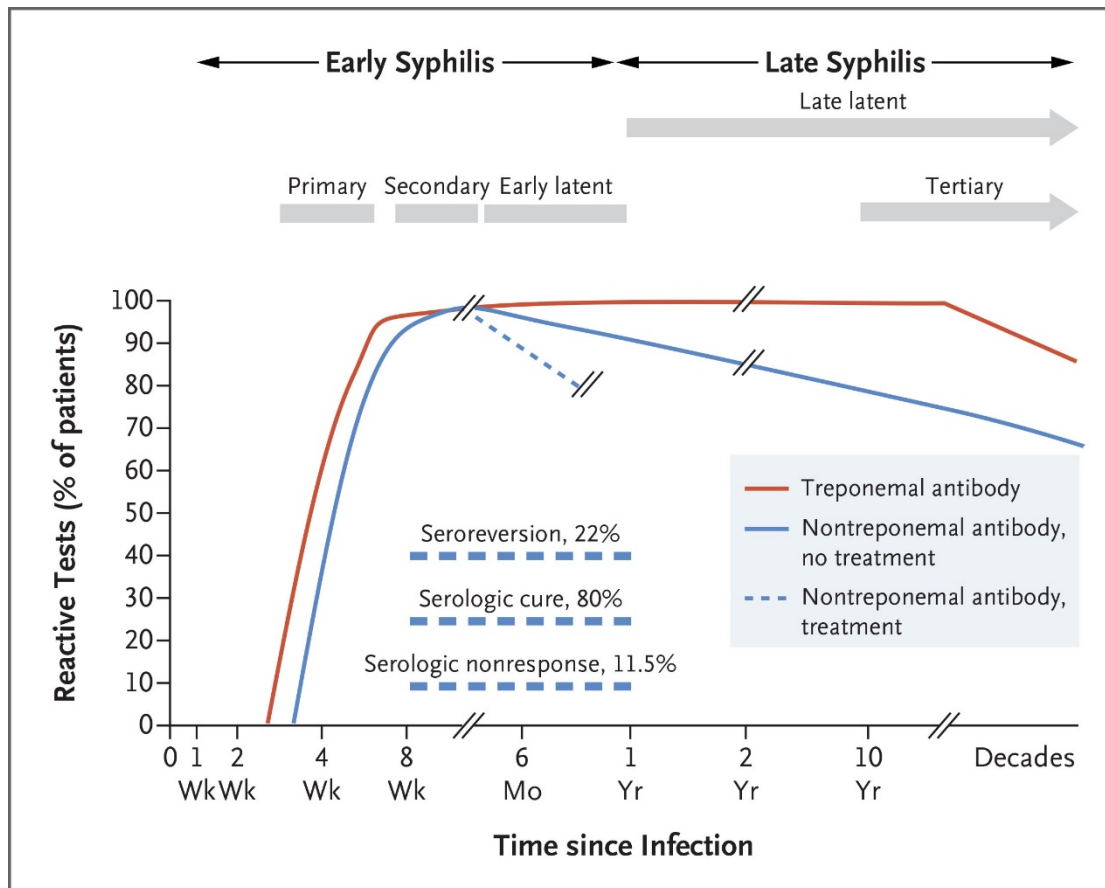
Ας ξεκινήσουμε από τον βασικό λόγο: δεν μπορούμε να καλλιεργήσουμε τον αιτιολογικό παράγοντα της νόσου, το *Treponema pallidum* (T. pallidum), στις συνήθεις εργαστηριακές καλλιέργειες. Επομένως, η διάγνωση βασίζεται κυρίως σε μια σειρά ορολογικών εξετάσεων που ανιχνεύουν αντισώματα (2,3,4). Όμως η αδυναμία καλλιέργειας δεν αποτελεί αποκλειστικό χαρακτηριστικό της σύφιλης. Υπάρχουν πολλά άλλα παθογόνα για τα οποία δεν είναι εφικτή η καλλιέργεια στην καθημερινή κλινική πράξη. Στις περισσότερες ιογενείς λοιμώξεις, για παράδειγμα, οι μέθοδοι ανίχνευσης αντιγόνων και οι μοριακές εξετάσεις έχουν εξελιχθεί τόσο πολύ ώστε κανείς δεν προβληματίζεται όταν ζητά PCR για τον ιό του απλού έρπητα, έλεγχο για το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β ή ρινοφαρυγγικό επίχρισμα για γρίπη, COVID-19 ή RSV.

Η σύφιλη, όμως, ανήκει σε μια ιδιαίτερη κατηγορία διαγνωστικών προκλήσεων. Ας δούμε λοιπόν γιατί ο εργαστηριακός έλεγχός της είναι τόσο περίπλοκος και, ταυτόχρονα, πώς μπορούμε να τον κατανοήσουμε καλύτερα. Όλοι μας χρειαζόμαστε κατά καιρούς μια υπενθύμιση πάνω σε αυτό το θέμα.

Αρχικά ας εξετάσουμε γιατί οι ίδιες οι εξετάσεις είναι τόσο συγκεκριμένες, και στη συνέχεια θα δούμε γιατί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι ακόμη πιο δύσκολη, μέσα από ένα πραγματικό κλινικό περιστατικό.

Λόγος 1. Οι εξετάσεις διαλογής είναι συχνά αρνητικές στα πρώιμα στάδια της νόσου.

Επειδή δεν μπορούμε να καλλιεργήσουμε το βακτήριο και δεν υπάρχουν ευρέως διαθέσιμες μοριακές εξετάσεις (PCR), βασιζόμαστε στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού ώστε να καταστεί θετική η ορολογική εξέταση — μια διαδικασία που απαιτεί χρόνο (Εικόνα 1) (2,3,4).



Εικόνα 1. Ορολογικές αποκρίσεις στον ορό κατά τη φυσική εξέλιξη της θεραπευμένης και της αθεράπευτης σύφιλης (Credit: Ghanem et al., *The Modern Epidemic of Syphilis* (N Engl J Med 2020;382:845-854).)

Ένας ασθενής που προσέρχεται με ενεργό πρωτοπαθές συφιλιδικό έλκος (σκληρό έλκος, chancre), εκδήλωση πρόσφατης λοίμωξης, θα έχει αρνητικές τις συνήθεις ορολογικές εξετάσεις περίπου στο 30% των περιπτώσεων. Η «περίοδος του ανοσολογικού παραθύρου» μέχρι την ορομετατροπή διαρκεί κατά μέσο όρο μερικές εβδομάδες, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη.

Παρότι ορισμένα εργαστήρια διενεργούν PCR από υλικό που συλλέγεται από τις ενεργείς βλάβες, καμία τέτοια εξέταση δεν έχει εγκριθεί ούτε από τον EMA, ούτε από το FDA και η χρήση της παραμένει περιορισμένη (2,3).

Γιατί λοιπόν δεν παρατηρούμε απλώς το βακτήριο στο μικροσκόπιο, αφού υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στις βλάβες? Η απάντηση είναι ότι απαιτείται μικροσκόπιο σκοτεινού πεδίου (2,3,4). Χωρίς αυτό, το *T. pallidum* δεν είναι ορατό. Το 2026, ο αριθμός των κλινικών ιατρών που διαθέτουν τέτοιο μικροσκόπιο και γνωρίζουν να το χρησιμοποιούν για τη διάγνωση της σύφιλης πλησιάζει το μηδέν.

Λόγος 2. Υπάρχουν δύο διαφορετικές κατηγορίες εξετάσεων διαλογής.

Οι εξετάσεις διαλογής διακρίνονται σε τρεπονημικές και μη τρεπονημικές (2,3).

Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη τρεπονημική εξέταση διαλογής είναι η ανοσοενζυμική μέθοδος (enzyme immunoassay, EIA). Οι εξετάσεις EIA χρησιμοποιούνται ευρέως στην εργαστηριακή διάγνωση και αποτελούν γρήγορες και οικονομικές μεθόδους. Ωστόσο, εμφανίζουν ορισμένα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, γι' αυτό απαιτείται επιβεβαιωτική εξέταση (2,3).

Πριν όμως φτάσουμε στην επιβεβαίωση, αξίζει να θυμηθούμε ότι επί πολλές δεκαετίες δεν υπήρχε τρεπονημική εξέταση EIA. Έτσι, πολλοί κλινικοί ιατροί και εργαστήρια εξακολουθούν να σκέφτονται πρώτα τις παλαιότερες μη τρεπονημικές δοκιμασίες Rapid Plasma Reagin (RPR) και Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) (2,4). Η RPR δεν ανιχνεύει αντισώματα έναντι του *T. pallidum*. Αντίθετα, ανιχνεύει αντισώματα έναντι αντιγόνων καρδιολιπίνης-χοληστερόλης-λεκιθίνης, τα οποία αποτελούν δείκτη κυτταρικής βλάβης και φλεγμονής. Για τον λόγο αυτό χαρακτηρίζεται ως μη τρεπονημική εξέταση (2,3,4), ενώ συχνά αναφέρεται και ως λιποειδική (lipoidal) δοκιμασία, επειδή το αντιγόνο που χρησιμοποιείται είναι λιπιδικής φύσεως. Και σαν ένας μόνο συγκεχυμένος όρος να μην ήταν αρκετός, ένα δεύτερο ενδιαφέρον ιστορικό στοιχείο είναι ο όρος “reagin”, που αποτελεί παλαιότερη ονομασία της ανοσολογικής απάντησης μέσω αντισωμάτων.

Ποιος όμως είχε την ιδέα να διαγνώσει τη σύφιλη μετρώντας αντισώματα που δεν στρέφονται εναντίον του ίδιου του μικροοργανισμού; Η απάντηση βρίσκεται στο έργο του Γερμανού ιατρού August von Wassermann, στην ανάπτυξη των δοκιμασιών με αντιγόνα καρδιολιπίνης και της εξέτασης VDRL, καθώς και σε μια σειρά ερευνών των αρχών του 20ού αιώνα, οι οποίες εξηγούν γιατί η σύγχυση γύρω από τις εξετάσεις της σύφιλης έχει τόσο βαθιές ιστορικές ρίζες (4).

Λόγος 3. Η VDRL εκφράζεται σε τίτλους αραιώσεων.

Και εδώ αρχίζουν τα πραγματικά δύσκολα.

Η VDRL δεν εκφράζεται σε μονάδες αλλά σε τίτλους αραιώσεων (π.χ. 1:2, 1:4, 1:8, 1:16). Το εργαστήριο αραιώνει διαδοχικά τον ορό του ασθενούς μέχρι να πάψει να παρατηρείται η χαρακτηριστική αντίδραση συγκόλλησης (flocculation) που προκαλείται από τα αντισώματα “reagin”.

Έτσι, ένας τίτλος 1:16 αντιστοιχεί σε δύο διαδοχικές αραιώσεις υψηλότερα από έναν τίτλο 1:4. Με άλλα λόγια, το αποτέλεσμα είναι τετραπλάσιο (fourfold). Οι ειδικοί χρησιμοποιούν τους όρους «δύο αραιώσεις» και «τετραπλάσια μεταβολή» εναλλακτικά, γεγονός που συμβάλλει ακόμη περισσότερο στη σύγχυση.

Επιπλέον, η αντίδραση συγκόλλησης δεν αποτελεί ένα απόλυτο φαινόμενο τύπου «θετικό ή αρνητικό». Ο ίδιος ορός μπορεί να χαρακτηριστεί ως 1:8 από έναν εξεταστή και ως 1:4 ή 1:16 από κάποιον άλλο. Λόγω αυτής της διαπαρατηρητικής μεταβλητότητας, μόνο μεταβολές κατά τέσσερις φορές ή κατά δύο αραιώσεις θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Τέλος, επειδή η VDRL είναι μη ειδική εξέταση, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι συχνότερα σε σύγκριση με τις τρεπονημικές δοκιμασίες. Θετικό αποτέλεσμα μπορεί να παρατηρηθεί σε πλήθος καταστάσεων που δεν σχετίζονται με σύφιλη, όπως η εγκυμοσύνη, αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος), πρόσφατος εμβολιασμός, ενδοφλέβια χρήση ουσιών, καθώς και λοιμώξεις όπως η φυματίωση ή η ελονοσία (2,3,4).

Ο διακεκριμένος ειδικός στη σύφιλη, Dr. Khalil Ghanem, συνηθίζει να υπενθυμίζει πόσο παρωχημένη είναι η VDRL προβάλλοντας φωτογραφίες από τον τρόπο ένδυσης και τα αυτοκίνητα του 1906, έτους κατά το οποίο η δοκιμασία εισήχθη στην κλινική πράξη (4,5). Όπως δεν θα επιλέγαμε σήμερα ούτε εκείνα τα ρούχα ούτε εκείνα τα αυτοκίνητα, είναι εντυπωσιακό ότι εξακολουθούμε να βασιζόμαστε τόσο πολύ σε μια τόσο παλιά και μη ειδική εξέταση.

Λόγος 4. Υπάρχει και άλλη μία κατηγορία τρεπονημικών εξετάσεων.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει θετικά RPR/VDRL, το εργαστήριο συχνά προχωρά αυτόματα σε επιβεβαιωτική τρεπονημική εξέταση, είτε με EIA είτε με την ειδικότερη δοκιμασία TP-PA (Treponema pallidum Particle Agglutination).

Η TP-PA έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό παλαιότερες δοκιμασίες, όπως η MHA-TP (Microhemagglutination Assay for Treponema pallidum) και η FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption).

Οι πολλές αυτές συντομογραφίες αποτελούν σχεδόν ξεχωριστό «κεφάλαιο» στην εκπαίδευση όσων ασχολούνται με τη διάγνωση της σύφιλης.

Και όμως, υπάρχει και συνέχεια...

Σε αυτό το σημείο θα μπορούσε κανείς να πιστέψει ότι τα δύσκολα τελείωσαν. Έχουμε εξετάσεις διαλογής, επιβεβαιωτικές εξετάσεις, τρεπονημικές και μη τρεπονημικές δοκιμασίες, τίτλους αραιώσεων και πληθώρα συντομογραφιών.

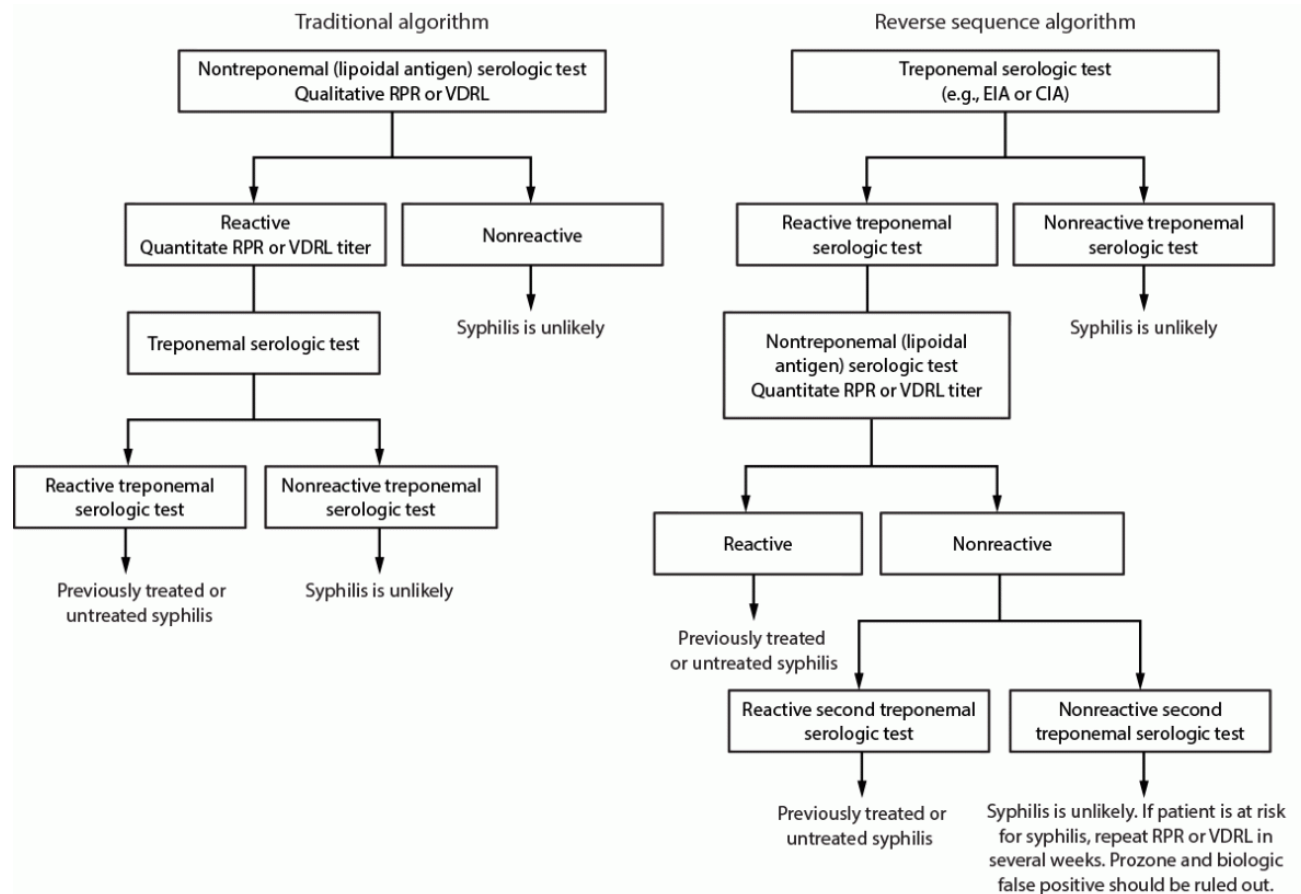
Η πραγματική πρόκληση, όμως, αρχίζει όταν όλες αυτές οι εξετάσεις συνδυάζονται σε διαγνωστικούς αλγόριθμους, και στη συνέχεια καλούμαστε να ερμηνεύσουμε τα αποτελέσματα σε πραγματικούς ασθενείς: άτομα με προηγούμενη θεραπεία, ασαφές ιστορικό, πρόσφατες εκθέσεις σε κίνδυνο και εύλογη ανησυχία για τη διάγνωση.

Εκεί ξεκινά το πραγματικά δύσκολο μέρος (2,3,5).

Πολλά είναι τα ακρωνύμια για την εργαστηριακή διερεύνηση της σύφιλης: RPR (Rapid Plasma Reagin), EIA (Enzyme Immunoassay), TP-PA (Treponema pallidum Particle Agglutination) και άλλα εργαστηριακά αποτελέσματα που σε κάνουν να θέλεις να πεις: «Πείτε μου απλώς: είναι θετικό ή όχι?».

Στη συνέχεια θα δούμε πώς εφαρμόζονται στην πράξη.

Αν αναζητάτε μια έγκυρη, εκτενώς τεκμηριωμένη ανασκόπηση από ειδικούς του αντικειμένου, σας συνιστούμε ανεπιφύλακτα τη δημοσίευση του Centers of Disease Control and Prevention (CDC) του 2024 (3). Περιλαμβάνει ένα ιδιαίτερα χρήσιμο διάγραμμα που παρουσιάζει τόσο τον παραδοσιακό όσο και τον «αντίστροφο» (Πίνακας 1) αλγόριθμο ελέγχου.



Πίνακας 1. Ο παραδοσιακός και ο αντίστροφος αλγόριθμος για τη διάγνωση της σύφιλης.

Θα αναφερόμαστε συχνά σε αυτό, οπότε ας συνεχίσουμε με τους λόγους για τους οποίους η εργαστηριακή επιβεβαίωση της σύφιλης είναι διαγνωστικός γρίφος, αναφέροντας τις προκλήσεις και τις παγίδες στην ερμηνεία των ορολογικών εξετάσεων, από τον λόγο υπ' αριθμόν 5.

Λόγος 5. Ο παραδοσιακός αλγόριθμος ξεκινά με την «περίεργη» εξέταση.

Ο παραδοσιακός αλγόριθμος χρησιμοποιεί αρχικά τα RPR/VDRL ως εξετάσεις διαλογής (screening). Θυμάστε ποια είναι? Εκείνη που υπάρχει από τότε που οι γυναίκες φορούσαν κορσέδες, οι άνδρες φράκα και όλοι κυκλοφορούσαν με κομψά καπέλα.

Είναι επίσης οι εξετάσεις με τα περισσότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, γι' αυτό και είναι απολύτως απαραίτητη η επιβεβαίωσή τους με μια ειδικότερη τρεπονημική εξέταση.

Για δεκαετίες, αυτά τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα —συνήθως χαμηλού τίτλου και σπάνια πάνω από 1:8— δημιουργούσαν μια άβολη κατάσταση κατά τον έλεγχο για σύφιλη. Το εργαστήριο έστελνε γρήγορα ένα θετικό αποτέλεσμα και στη συνέχεια όλοι περίμεναν να ολοκληρωθεί μία από τις πιο σύνθετες τρεπονημικές εξετάσεις, όπως η TP-PA, η FTA-ABS ή η MHA-TP. Μερικές φορές η αναμονή διαρκούσε μία εβδομάδα ή και περισσότερο.

Σήμερα, ευτυχώς, πολλά εργαστήρια χρησιμοποιούν την αυτοματοποιημένη και ταχύτερη τρεπονημική EIA ή την εξίσου εύχρηστη χημειοφωταυγαστική ανοσοδοκιμασία (CIA).

Είτε λοιπόν το εργαστήριο χρησιμοποιεί EIA είτε CIA, το βασικό μήνυμα παραμένει το ίδιο: Οι RPR/VDRL από μόνες τους δεν αρκούν. Χρειάζεται επιβεβαίωση με πιο ειδική εξέταση.

Λόγος 6. Η σύγχυση του «αντίστροφου αλγορίθμου».

Φυσικά και προκαλεί σύγχυση. Πώς θα μπορούσε κάτι που ονομάζεται «αντίστροφος αλγόριθμος» να μην είναι μπερδεμένο?

Ωστόσο, ολοένα και περισσότερα εργαστήρια ακολουθούν αυτή την προσέγγιση.

Σε αυτήν την περίπτωση ξεκινάμε με την ταχεία και αυτοματοποιημένη τρεπονημική εξέταση EIA ή CIA.

Αν είναι αρνητική, τότε —εκτός εάν πρόκειται για πολύ πρόωμη λοίμωξη— μπορούμε να σταματήσουμε εκεί: «Η σύφιλη είναι απίθανη.»

Αν όμως είναι θετική, τότε αποστέλλεται η VDRL. Αυτό ακριβώς είναι που κάνει τον αλγόριθμο «αντίστροφο», αφού στον παραδοσιακό τρόπο προηγούνταν η VDRL.

Αν και οι δύο εξετάσεις είναι θετικές, τότε έχουμε πετύχει τρία πράγματα: έχουμε επιβεβαιώσει τη διάγνωση, μπορούμε να εκτιμήσουμε τη δραστηριότητα της νόσου από τον τίτλο της VDRL (όσο υψηλότερος ο τίτλος, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα ενεργού νόσου, με μια πολύ σημαντική επιφύλαξη, στην οποία θα επανέλθουμε), και εξοικονομούμε χρόνο και χρήματα, επειδή δεν χρειάζεται να πραγματοποιηθεί κάποια από τις πιο εξειδικευμένες τρεπονημικές εξετάσεις. Μέχρι εδώ όλα καλά.

Γι' αυτόν τον λόγο πολλά εργαστήρια έχουν υιοθετήσει αυτόν τον αντίστροφο αλγόριθμο, μειώνοντας το κόστος εργασίας.

Αυτό όμως γεννά ένα ερώτημα: Πότε αυτή η μέθοδος θα είναι τόσο καθιερωμένη ώστε να πάψουμε να τη λέμε «αντίστροφη»?

Έχουμε πιο δύσκολα προβλήματα να αντιμετωπίσουμε — συγκεκριμένα, τι γίνεται όταν η RPR και η τρεπονημική εξέταση διαφωνούν μεταξύ τους.

Λόγος 7. Όταν οι δύο εξετάσεις διαφωνούν

Αυτό συμβαίνει όταν η τρεπονημική εξέταση είναι θετική, αλλά η RPR ή VDRL είναι αρνητική.

Αυτά τα ασύμφωνα αποτελέσματα —θετική πρώτη εξέταση, αρνητική δεύτερη— δεν είναι καθόλου σπάνια και αναγκάζουν τους γιατρούς να προσπαθούν να καταλάβουν αν ο ασθενής έχει: πολύ πρόωμη λοίμωξη, παλαιότερη λοίμωξη που έχει ήδη θεραπευθεί, όψιμη λανθάνουσα σύφιλη, ή απλώς ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Το αποτέλεσμα είναι ακριβώς αυτό που θα περίμενε κανείς: περιττό άγχος, άσκοπες παραπομπές σε ειδικούς, περιττές θεραπείες και μηνύματα ηλεκτρονικού ταχυδρομείου προς τους ειδικούς με θέμα: «Μια γρήγορη ερώτηση για τη σύφιλη». Δεν υπάρχει τέτοιο πράγμα όπως "μια γρήγορη ερώτηση για τη σύφιλη", καθώς δεν είναι πάντα σαφές ποια ερμηνεία είναι η σωστή.

Γι' αυτό χρειάζεται μια τρίτη εξέταση, αυτή τη φορά μια πιο εξειδικευμένη τρεπονημική δοκιμασία, η οποία λειτουργεί ως «διαιτητής».

Αν η τρίτη εξέταση είναι θετική, ίσως πρόκειται για παλαιά θεραπευμένη λοίμωξη. Ή ίσως για πρόωμη λοίμωξη. Ή ίσως για μη θεραπευμένη όψιμη λανθάνουσα σύφιλη.

Αν είναι αρνητική, ίσως η πρώτη εξέταση ήταν ψευδώς θετική. Ή ίσως ο ασθενής βρίσκεται σε κάποιο ασυνήθιστο πολύ πρόωμο στάδιο της λοίμωξης.

Λόγος 8. Ο τίτλος της VDRL αποτελεί μόνο μια κατά προσέγγιση εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Ναι, ο τίτλος της VDRL είναι συνήθως υψηλότερος κατά το δευτερογενές στάδιο της σύφιλης, όταν το *Treponema pallidum* έχει διασπαρεί στον οργανισμό. Και ναι,

συνήθως μειώνεται μετά από αποτελεσματική θεραπεία, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της νόσου. Το πρόβλημα είναι η λέξη «συνήθως». Είναι η πιο ακριβής λέξη που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε εδώ, επειδή υπάρχει τεράστια μεταβλητότητα.

Ο λόγος είναι ότι ο τίτλος της VDRL δεν ισοδυναμεί με το ιικό φορτίο του HIV ή της HCV, ούτε αποτελεί ποσοτική PCR για το *T. pallidum*. Πρόκειται για έμμεσο δείκτη της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή, και αυτή η ανοσολογική απάντηση διαφέρει σημαντικά από άνθρωπο σε άνθρωπο. Σε ορισμένους ασθενείς, ο τίτλος της VDRL πέφτει γρήγορα μετά τη θεραπεία, ακριβώς όπως περιγράφουν τα συγγράμματα. Σε άλλους, μειώνεται αργά και νωχελικά, σαν έναν έφηβο που του ζητούν να κατέβει για πρωινό ώστε να μη χάσει το σχολείο. Και σε ορισμένους άλλους, δεν αρνητικοποιείται ποτέ πλήρως.

Έτσι φτάνουμε σε έναν από τους πιο παραπλανητικούς όρους στην ιστορία της σύφιλης: serofast. Ο όρος serofast σημαίνει ότι, παρά τη σωστή θεραπεία, η VDRL παραμένει μόνιμα θετική, συνήθως σε χαμηλό τίτλο — 1:1, 1:2 ή 1:4 — αλλά μερικές φορές ακόμη και 1:16 ή 1:32. Τι σημαίνει αυτό? Πρόκειται για ενεργό λοίμωξη; Συνήθως όχι. Χρειάζεται περισσότερη πενικιλίνη? Συνήθως όχι. Προκαλεί ανησυχία στους ασθενείς, στους γιατρούς, στα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία και στα έντυπα δημόσιας υγείας? Πάντα ναι. Και αποτελεί άλλο ένα παράδειγμα του πώς αυτή η ασαφής λέξη, «συνήθως», αποδεικνύει πόσο δαιδαλώδης μπορεί να γίνει η ερμηνεία των εξετάσεων.

Μπορεί επίσης να συμβεί και το αντίθετο. Σε σπάνιες περιπτώσεις, συνήθως κατά το δευτερογόνο στάδιο της σύφιλης, η VDRL μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική, επειδή η συγκέντρωση των αντισωμάτων είναι τόσο υψηλή ώστε παρεμβαίνει στην ίδια την αντίδραση της εξέτασης. Αυτό ονομάζεται φαινόμενο προζώνης (prozone effect) — όνομα που θυμίζει περισσότερο ακριβή εξέδρα ποδοσφαιρικού γηπέδου παρά εργαστηριακό φαινόμενο. Η λύση είναι απλή: αραιώνεται το δείγμα και η εξέταση επαναλαμβάνεται. Το δύσκολο είναι να θυμηθεί κανείς ότι αυτό μπορεί να συμβεί.

Λόγος 9. Το εύρος των διαγνωστικών προκλήσεων γίνεται πραγματικά αντιληπτό μόνο όταν οι εξετάσεις εφαρμόζονται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Ακολουθεί ένα πραγματικό περιστατικό, ελαφρώς τροποποιημένο, βασισμένο σε μήνυμα ηλεκτρονικού ταχυδρομείου που λάβαμε από έναν ιδιαίτερα ικανό γιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας:

«Γεια σου Φλωρεντίνα,

Θα μπορούσες να ρίξεις μια ματιά στο πρόσφατο αποτέλεσμα της VDRL ενός ασθενούς? Φαίνεται να έχει ιστορικό σύφιλης και σταδιακή πτώση του τίτλου της VDRL, γι' αυτό την επανέλαβα. Το αποτέλεσμα ήταν 1:16, αλλά στο παρελθόν είχε φτάσει μέχρι και 1:4. Δεν έχει συμπτώματα ούτε γνωστή πρόσφατη έκθεση, αλλά ήθελα να είμαι βέβαιος ότι δεν χρειάζεται επανάληψη της θεραπείας.

— Α.»

Η απάντηση βρισκόταν στο ιστορικό του ασθενούς. Το 2004 είχε εμφανίσει δευτερογόνο σύφιλη, με εξάνθημα, πυρετό και τίτλο VDRL 1:512. Θεραπεύτηκε με πενικιλίνη και ο τίτλος μειώθηκε στο 1:16. Το 2011, κατά τον προληπτικό έλεγχο, ο τίτλος είχε αυξηθεί ξανά στο 1:128, γεγονός που υποδήλωνε νέα μόλυνση. Υποβλήθηκε εκ νέου σε θεραπεία και στη συνέχεια ο τίτλος μειώθηκε σταδιακά, φτάνοντας τελικά στο 1:4. Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία κυμαινόταν μεταξύ 1:4, 1:8 και 1:16, με συχνότερη τιμή το 1:8. Με άλλα λόγια, επρόκειτο για μια serofast κατάσταση, και το 1:8 αποτελούσε ουσιαστικά τη βασική τιμή αναφοράς του. Για κάποιον του οποίου η

συνήθης VDRL είναι 1:8, μια μέτρηση 1:4 ή 1:16 μπορεί απλώς να αντανakλά τη φυσιολογική διακύμανση της ίδιας της εξέτασης.

Αντίθετα, μια αύξηση σε 1:32 ή περισσότερο —ιδιαίτερα αν επιμένει ή συνοδεύεται από συμβατή έκθεση ή συμπτώματα— θα είχε διαφορετική σημασία.

Λόγος 10. Οι τρεπονημικές εξετάσεις συχνά παραμένουν θετικές για όλη τη ζωή.

Εδώ είναι που οι εξετάσεις για τη σύφιλη επιφυλάσσουν το επόμενο «χτύπημα».

Αφού κάποιος νοσήσει από σύφιλη, οι τρεπονημικές εξετάσεις συχνά παραμένουν θετικές εφ' όρου ζωής, ακόμη και μετά από άψογη και πλήρη θεραπεία. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο όταν θέλουμε να μάθουμε αν κάποιος είχε ποτέ σύφιλη. Είναι όμως πολύ λιγότερο χρήσιμο όταν θέλουμε να γνωρίζουμε αν έχει ενεργό λοίμωξη τώρα, ή όταν ένας ασθενής που έχει ήδη θεραπευθεί βλέπει ξανά ένα θετικό αποτέλεσμα στην ηλεκτρονική πύλη των εξετάσεών του. Έτσι, η εργαστηριακή αναφορά μπορεί να δείχνει θετική τρεπονημική εξέταση, και ο ασθενής εύλογα να ρωτήσει: «Έχω σύφιλη?».

Η ειλικρινής απάντηση μπορεί να είναι η εξής: «Υπάρχουν ενδείξεις ότι το ανοσοποιητικό σας σύστημα ήρθε κάποτε σε επαφή με το *Treponema pallidum* ή, εναλλακτικά, ότι πρόκειται για ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Τώρα πρέπει να εξετάσουμε το προηγούμενο ιστορικό σας, τις θεραπείες που έχετε λάβει, τους παλαιότερους τίτλους της VDRL, τα τρέχοντα συμπτώματα, τις πιθανές σεξουαλικές εκθέσεις, το αν υπάρχει εγκυμοσύνη, τα νευρολογικά ευρήματα και, αν είμαστε τυχεροί, να βρούμε εκείνο το εξωτερικό ιατρικό αρχείο από το 2007.»

Δεν είναι μια απάντηση που ικανοποιεί τον ασθενή. Συχνά όμως είναι η σωστή απάντηση.

Συμπέρασμα

Συμφωνείτε πως οι εξετάσεις για τη σύφιλη είναι πραγματικά δύσκολες? Ταυτόχρονα όμως είναι απολύτως απαραίτητες και δεν θα μπορούσαμε να εργαστούμε χωρίς αυτές (6,7,8). Το πρόβλημα είναι ότι ζητείται από τον κλινικό γιατρό να ερμηνεύσει μια σειρά από έμμεσες ενδείξεις, καθεμία από τις οποίες επηρεάζεται από: το χρονικό στάδιο της λοίμωξης, την προηγούμενη νόσηση, την προηγούμενη θεραπεία, την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, τη μεταβλητότητα των εργαστηριακών εξετάσεων, και την προ της εξέτασης πιθανότητα ύπαρξης της νόσου. Δεν είναι λοιπόν περίεργο που τόσο οι ιατροί, τόσο και οι ασθενείς μπερδεύονται.

Ο καλύτερος τρόπος για να κατανοήσει κανείς τις εξετάσεις για τη σύφιλη είναι να θυμάται τι ακριβώς προσπαθεί να μας πει κάθε εξέταση. Οι τρεπονημικές εξετάσεις μας δείχνουν αν το ανοσοποιητικό σύστημα έχει αναγνωρίσει το *Treponema pallidum*. Οι μη τρεπονημικές εξετάσεις, όπως η VDRL, μας δείχνουν —κατά προσέγγιση— αν υπάρχει φλεγμονώδης δραστηριότητα συμβατή με ενεργό νόσο και αν αυτή η δραστηριότητα μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. Καμία από τις δύο πληροφορίες, από μόνη της, δεν αρκεί. Αυτό σημαίνει ότι, όταν τα αποτελέσματα των εξετάσεων δεν βγάζουν νόημα, το σημαντικότερο διαγνωστικό εργαλείο εξακολουθεί να είναι ο ίδιος ο κλινικός γιατρός: να πάρει προσεκτικό ιστορικό, να εξετάσει τον ασθενή, και να ανασκοπήσει τους παλαιότερους τίτλους των εξετάσεων.

Βιβλιογραφία

- 1.Επίσημο site του Ε.Ο.Δ.Υ. με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία της σύφιλης, <https://eody.gov.gr/el/nosimata/metadotika/epidimiologiki-epitirisi-kai-prolipsis-hiv-aids-smn-kai-ipatitidon/syphi.html>
- 2.M. Janier, M. Unemo, N. Dupin, G.S. Tiplica, M. Potocnik, R. Patel. 2020 European guideline on the management of syphilis. JEADV 2021; 35(3): 574-588.
- 3.CDC, Syphilis, <https://www.cdc.gov/syphilis/about/index.html>
- 4.Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. N Engl J Med. 2020(27); 382(9): 845-854. doi: 10.1056/NEJMra1901593. PMID: 32101666.
- 5.Tuddenham S, Ghanem KG. The Critical Need to Modernize Syphilis Screening. JAMA. 2022(27); 328(12): 1209-1211. doi: 10.1001/jama.2022.15227. PMID: 36166050.
- 6.WHO, Syphilis, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis>
- 7.ECDC, EU Case Definitions, <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics/eu-case-definitions>
- 8.Ghanem KG, Hamill M. Defining Clinical Outcome Measures in a Therapeutic Trial for Late Latent Syphilis. Sex Transm Dis. 2026(1); 53(3): e20. doi: 10.1097/OLQ.0000000000002225. Epub 2025 Jul 22. PMID: 40694136.