

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁRSKA PRÁCA

2024

Viktória Šurinová-Regulý

Univerzita Pardubice
Fakulta Chemicko-technologická

Syfilis
Bakalárska práca

2024

Viktória Šurinová-Regulý

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Viktória Šurinová-Regulý**
Osobní číslo: **C21277**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Syphilis**
Téma práce anglicky: **Syphilis**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte rešerši zaměřenou na onemocnění syfilis.
2. Především se zaměřte na charakteristiku *Treponema pallidum*.
3. Detailně popište klinický průběh onemocnění.
4. Shrňte laboratorní průkaz onemocnění.
5. Vyhodnoťte možnosti prevence a léčby.
6. Zaměřte se na epidemiologickou situaci v České republice.
7. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se směrnicí č. 7/2019 Univerzity Pardubice "Pravidla pro odevzdání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací".

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Markéta Vyržalová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prehlasujem

Prácu s názvom Syfilis som vypracovala samostatne. Všetky literárne pramene a informácie, ktoré som v práci využila, sú uvedené v zozname použitej literatúry.

Bola som oboznámená s tým, že na moju prácu sa vzťahujú práva a povinnosti vyplývajúce zo zákona č. 121/2000 Z.z., o autorskom práve, o právach súvisiacich s autorským právom a o zmene niektorých zákonov (autorský zákon), v znení neskorších predpisov, najmä so skutočnosťou, že Univerzita Pardubice má právo na uzavretie licenčnej zmluvy o využití tejto práce ako školského diela podľa § 60 ods. 1 autorského zákona, a s tým, že ak dôjde k využitiu tejto práce mnou alebo bude poskytnutá licencia na využitie inému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávnená odo mňa požadovať primeraný príspevok na úhradu nákladov, ktoré na vytvorenie diela vynaložila, a to podľa okolností až do ich skutočnej výšky.

Beriem na vedomie, že v súlade s § 47b zákona č. 111/1998 Z.z., o vysokých školách a o zmene a doplnení ďalších zákonov (zákon o vysokých školách), v znení neskorších predpisov, a smernicou Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidlá pre odovzdávanie, zverejňovanie a formálnu úpravu záverečných prác, v znení neskorších dodatkov, bude práca zverejnená prostredníctvom Digitálnej knižnice Univerzity Pardubice.

V Pardubiciach dňa 28. 06. 2024

Viktória Šurinová-Regulý

POĎAKOVANIE

Týmto by som v prvom rade rada poďakovala mojej vedúcej práce RNDr. Markéte Vydržalovej, Ph.D. z Katedry biologických a biochemických vied za neoceniteľnú odbornú pomoc, cenné rady a trpezlivosť pri celom procese písania tejto práce.

PodĎakovanie patrí aj mojej rodine, ktorá ma neustále podporovala a povzbudzovala nie len pri písaní tejto práce, ale počas celého štúdia.

Ďakujem aj mojim priateľom a kamarátom z mládeže za ich trpezlivosť, podporu a povzbudzovanie počas celého štúdia.

ANOTÁCIA

Táto bakalárska práca sa zaoberá komplexným štúdiom syfilisu ako infekčného ochorenia, ktoré v priebehu dejín výrazným spôsobom ovplyvnilo ľudskú spoločnosť. Práca je rozdelená do troch hlavných častí: syfilis ako choroba, laboratórna diagnostika, moderné prístupy k liečbe.

KLÚČOVÉ SLOVA

Syphilis, *Treponema pallidum*, história, epidemiológia, laboratórna diagnostika, liečba

TITLE

Syphilis

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with a comprehensive study of syphilis as an infectious disease that has significantly affected human society throughout history. The thesis is divided into three main parts: syphilis as a disease, laboratory diagnosis, modern approaches to treatment.

KEYWORDS

Syphilis, *Treponema pallidum*, history, epidemiology, laboratory diagnosis, treatment

OBSAH

ZOZNAM ILUSTRACÍ A TABULIEK	9
ZOZNAM ZKRATIEK A ZNAČIEK	10
TERMINOLÓGIA	12
ÚVOD	13
1. Syfilis	14
1.1 História	14
1.2 <i>Treponema pallidum</i>	17
1.3 Epidemiológia	19
1.4 Kultivácia <i>T. pallidum</i>	25
1.5 Klinický obraz	26
1.5.1 Primárne štádium	27
1.5.2 Sekundárne štádium	28
1.5.3 Latentný syfilis	31
1.5.4 Terciárne štádium	32
1.6 Vrodený syfilis	36
1.6.1 Kauzalistika	37
1.7 Iné formy syfilisu	38
1.7.1 Očný syfilis	38
1.7.2 Ušný syfilis	39
2. Laboratórna diagnostika	40
2.1 Metódy nepriameho dôkazu	41
2.1.1 Sérologické testy	41
2.1 Metódy priameho dôkazu	45
3. Liečba <i>syfilitidy</i>	47
3.1 Liečba	47
3.2 Rezistencia <i>T. pallidum</i> na antibiotiká	48
ZÁVER	49
POUŽITÁ LITERATÚRA	50

ZOZNAM ILUSTRACIÍ A TABULIEK

Zoznam grafov

Graf 1 - Vývoj ochorenia syfilisu na Slovensku podľa veku a pohlavia na 100 000 obyvateľov. Tabuľka uvádza počet evidovaných prípadov v rokoch 2004- 2002 u mužov a žien (zdroj: NCZI-SK)	21
Graf 2- Štruktúra syfilisu v roku 2018 (zdroj: NCZI-SK, Tematické výstupy 2018).....	22
Graf 3- Percentuálne zastúpenie syfilisu podľa štádia v roku 2022 (zdroj: NZCI-SK, Tematické výstupy, 2022).....	22
Graf 4- Počet prípadov syfilisu podľa veku a pohlavia za rok 2022 (zdroj: NCZI-SK, Tematické výstupy,2022).....	23
Graf 5- Počet prípadov syfilisu v rokoch 2007-2019 (Zdroj: Kuklová a kol., 2024)	24

Zoznam obrázkov

Obrázok 1 -Schématické rozdelenie ochorenia (upravený), (prevzatý z: Lafond a kol., 2006)	26
Obrázok 2 -Tvrдый vred na jazyku (upravený), (prevzatý z: https://venerologie.cz/onemocneni/syphilis/)	27
Obrázok 3 -Tvrдый vred na penise (upravený), (prevzatý z: Dr. Pedro Pinheiro, 2023)	27
Obrázok 4 -Vred na jazyku (upravený), (prevzatý z: Dr. Pedro Pinheiro, 2023).....	28
Obrázok 5 -Vyrážka na dlani ruky (upravený), (prevzatý z: Dr. Pedro Pinheiro, 2023)	28
Obrázok 6 -Condyloma lata (upravený), (prevzatý z: Centers for disease control and prevention)	29
Obrázok 7 -Alopecia (upravený), (prevzatý z: Rogora 2021)	29
Obrázok 8 -Vyrážka na pokožke pacienta, (upravený),(prevzatý z : Stone a kol., 2023)	30
Obrázok 9 - Pohľad v mikroskope na T.pallidum u pacienta, imunofarbenie (upravený), (prevzatý z : Stone a kol., 2023)	31
Obrázok 10 -Gummata na ruke (upravený), (prevzatý z:Center for disease, control and prevation, 2024)	34
Obrázok 11 -Kožné nálezy na zápästí dieťaťa (upravené), (prevzatý z: Narang a kol.,2023)	38
Obrázok 12 - Očný syfilis u muža (upravený), (prevzatý z: Jahnke a kol., 2021)	39

ZOZNAM ZKRATIEK A ZNAČIEK

CLIA	chemiluminiscenčná analýza
EIA	enzýmová imuno-analýza
ELISA	imuno-enzymatické stanovenie protilátok (z angl. názvu Enzyme-linked immunosorbent assay)
FTA-ABS	fluorescečno-absorbčný test (z angl. názvu- Fluorescent treponemal antibody absorption)
HIV	vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (z angl. názvu human immunodeficiency virus)
IgG	imunoglobulín triedy G
IgM	imunoglobulín triedy M
IL-1, IL-6	interleukín 1, interleukín 6
MHA-TP	mikroaglutinačný test
NATT test	Test amplifikácie nukleových kyselín (z angl. názvu Nucleic acid amplification tests)
NCZI SK	Národné centrum zdravotníckych informácií
NTT	netreponémové testy
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns
PCR	polymerázová reťazová reakcia (z angl. názvu- Polymerase chain reaction)
POC test	POCT analyzátory (z angl. názvu Point-of-care-testing)
rRNA	ribozomálna ribonukleová kyselina (z angl.názvu- Ribosomal ribonucleic acid)
TLR receptory	z angl. názvu Toll-like receptor

TPHA	<i>T.pallidum</i> hemaglutinačný test (z angl. názvu Heamagglutination Assay)
TPR	z anglického názvu-Tetratricopeptide repeat (TPR)
TPPA	test na aglutináciu častíc
TTN	treponémové testy
<i>T. pallidum</i>	<i>Treponema pallidum</i>
tzv.	takzvané
WHO	World Health Organization

TERMINOLÓGIA

Syfilis- latinsky *lues*, pohlavná choroba, sexuálne prenosné ochorenie

Lues venere- venerický mor

Yaws, pinta, bejel- neinfekčné formy syfilisu

Příjice- český názov syfilisu

ÚVOD

Syfilis patrí do skupiny infekčných ochorení označovaných ako sexuálne prenosné choroby spolu s chlamýdiami a kvapavkou. Názov pochádza z latinského názvu *lues*. V mnohých krajinách dostal rôzne názvy ako francúzska choroba, uhorská choroba (maldekur), či pox. V Európe sa objavil už v 15. storočí, ktorý údajne priniesol Krištof Kolumbus spolu s námorníkmi pri ceste z Ameriky. Táto choroba, sa začala šíriť veľmi rýchlo najmä medzi obyvateľmi vyšších vrstiev.

Toto ochorenie predstavuje celosvetovo veľký problém, najmä z dôvodu rýchleho šírenia. Najpostihnutejšou skupinou sú mladí ľudia vo veku 25 až 35 rokov. V dnešnej dobe podľa WHO sa v roku 2020 nakazilo až 374 miliónov ľudí syfilisom, chlamýdiami, kvapavkou, či trichomoniázou. Štatistiky ukazujú, že na Slovensku za posledných pár rokov počet prípadov s pohlavnými ochoreniami stále stúpa. V prípade syfilisu sú zaznamenané najvyššie čísla.

Príznaky syfilisu sa často zamieňajú s príznakmi iných ochorení a tým sa komplikuje diagnostika. Skryté štádium choroby predstavuje veľké nebezpečenstvo a preto je dôležité ju diagnostikovať včas, kvôli jej nezvratným následkom. Ide o systémové ochorenie postihujúce rôzne časti tela ako je koža, oči, mozog, srdce, tkanivá, či kĺby. Jeho neliečenie vedie k rozvoju rôznych psychických porúch, rozkladu organizmu a v niektorých prípadoch až k smrti.

Cieľom tejto bakalárskej práce bolo zozbieranie dostupných informácií o tejto pohlavne prenosnej chorobe. Práca analyzuje charakteristiku baktérie, ktorá vyvoláva toto ochorenie, patogenézu a epidemiologický výskyt syfilisu. Zahrňuje laboratórnu diagnostiku s následnou liečbou ochorenia.

1.Syfilis

Syfilis, odborne nazývaný *lues*, je pohlavne prenosná choroba, ktorú spôsobuje spirochéta *Treponema pallidum*. Infekcia, ktorú táto baktéria spôsobuje je liečiteľná, ale kvôli jej variabilným klinickým prejavom, má schopnosť napodobňovať rôzne iné choroby a tým sa značne komplikuje diagnostika a liečba syfilisu. Dostala preto v lekárskej praxi pomenovanie "veľký imitátor" (Radolf a kol.,2016; Lafond a kol. 2006; Tudor a kol,2024).

1.1 História

Syfilis od svojho zaznamenania v Európe v 15. storočí, bol považovaný za novú chorobu s mnohými záhadami. Od začiatku prepuknutia syfilisu, sa začali šíriť rôzne hypotézy o jeho vzniku, v ktorých sa často plietol syfilis s leprou (Lafond a kol.,2006; Tampa a kol., 2014).

V 16. storočí v Paríži, učiteľ Jean Fernelius sa zaoberal liečbou tohto ochorenia ortuťou a neskôr zaviedol termín *lues venere* (venerický mor). Termín syfilis vytvoril až Girolamo Fracastoro, lekár a básnik vo Verone (Tampa kol., 2014). V roku 1530 vydal dielo *Syphilis sive Morbus Gallicus*, kde hlavnou postavou je Syphilus (Rothschild, 2005). V tomto diele sa Syphilus nahnevá na Apolóna, že zničil stromy a nechal vyschnúť pramene, ktorými sa napájali Syphilusove stáda a preto začne uctievať svojho kráľa. Apolón sa urazí a prekľaje celú krajinu aj s kráľom, chorobou označenou ako syfilis. Nymfa im poradí, aby priniesli veľa obetí Apolónovi, medzi ktorými bol aj pastier Syphilus (Tampa kol., 2014; Tudor a kol.,2024).

Sexuálne prenosné choroby sa po mnoho storočí nerozlišovali a boli brané ako jedna choroba. Každá krajina, v ktorej sa syfilis vyskytoval, dostal iný názov podľa susednej nepriateľskej krajiny (Tampa a kol., 2014). Na území dnešného Talianska, Nemecka a Spojeného kráľovstva, sa označoval za francúzske kiahne. Vo Francúzsku dostal prívlastok neapolská choroba, v Rusku bol označený za poľskú chorobu a obyvatelia Turecka ho nazývali chorobou kresťanov (Tampa a kol., 2014; Rothschild, 2005). V polovici 18. storočia John Hunter, významný škótsky lekár a venerológ, prišiel s nápadom ako rozlíšiť syfilis od kvapavky. Sám sa nechal naočkovať hnisom od osoby nakazenej pohlavnou chorobou, ale tým že mal pacient agens oboch ochorení, sa tento pokus na rozlíšenie chorôb nevydaril a to spôsobilo zmätok v lekárskej praxi dlhé desaťročia (Lafond a kol.,2006).

Až v 19. storočí došlo k rozlíšeniu kvapavky, syfilisu a rakoviny. V roku 1831 Ricord vysvetlil vo svojej štúdií, že kvapavka vzniká len po kontakte s nakazeným kvapavkou a syfilis po styku s nakazeným syfilisom. V roku 1838 potvrdil, že syfilis a gonorea sú odlišné infekcie (Tampa a kol., 2014; Lafond a kol.,2006).

V roku 1905 Schaudinn a Hoffman objavili agens syfilisu *Spirochéta pallida*, ktorú preukázali v čerstvých vzorkách a vo vzorkách farbených podľa Giemsa a zaviedli termín *Treponema pallidum*. V 20.storočí došlo k viacerým významným objavom na zisťovanie syfilisu a monitorovaní liečby. V roku 1906 Landsteiner zaviedol mikroskopiu tmavého poľa, ktorá bola použitá na detekciu pôvodca syfilisu. V roku 1910 August Wasserman navrhol prvý sérologický test, ktorý sa radí medzi netreponémové testy. Dnes je nahradený inými špecifickejšími testami ako VDRL a RPR. Prvý špecializačný test na detekovanie *T.pallidum* predstavili v roku 1949 Nelson a Mayer (Tudor a kol.,2024; Tampa a kol., 2014; Tuddenham a kol, 2020).

1.1.2 Teórie vzniku a šírenia syfilisu

Existujú 3 najvýznamnejšie teórie, ktoré popisujú vznik syfilisu (Harper a kol.,2011)

Predkolumbovská teória

Táto hypotéza tvrdí, že v Starom a Novom svete bol syfilis rozšírený už v 14.storočí. Choroba bola veľmi podobná venerickej lepre, alebo sa často pletla s malomocenstvom a tým dochádzalo k chybnému diagnostikovaní. Na americkom kontinente sa podarilo dokázať existenciu syfilisu ešte pred Kolumbovou plavbou vďaka fragmentom kostí, u ktorých sa stanovil vek na viac ako tisíc rokov. Syfilis sa prvý-krát objavil v africko-ázijskej oblasti okolo roku 150 000 pred naším letopočtom, kde zdrojom nákazy bolo zviera. Okolo roku 7000 pred naším letopočtom sa objavil endemický syfilis. V tomto období sa zmenila klíma a to spôsobilo, že sa treponémy začali selektovať. Prenosne pohlavný syfilis sa objavil okolo roku 3000 pred naším letopočtom v juhozápadnej Ázii, ktorý vznikol pri poklese teplôt. Odtiaľ sa rozšíril ďalej do Európy. Jeho príznaky boli z počiatku mierne, ale postupne sa zhoršovali. V 15. storočí došlo k jeho zmutovaniu a zvýšila sa jeho virulencia (Tampa a kol., 2014; Rothschild, 2005; Harper,2011).

Unitárska (jednotná) teória

Podľa tejto teórie, syfilis a iné treponémové ochorenia ako je yaws či endemický syfilis, sú považované za rovnaké infekcie. Ich príznaky sa líšia v závislosti od geografických a klimatických podmienok v danej populácii. Tieto varianty syfilisu sú teda výsledkom prispôsobenia sa *T. pallidum* zmene prostredia (Tampa a kol., 2014; Šmajš a kol.,2012).

Kolumbova teória

Jej vznik sa datuje približne do 16. storočia. Podľa tejto teórie moreplavci, ktorí spolu s Kolumbom sa vracali späť do Európy priniesli toto ochorenie z Nového sveta (Ameriky). Táto teória bola potvrdená dvomi lekármi Fernandez de Oviedo a Ruy Diaz de Isla (Harper,2011; Tampa,2014; Grzybowski a kol.,2024). Lekár Fernández potvrdzuje vo svojich dokumentoch, že táto choroba bola rozšírená v Novom svete medzi domorodcami, ktorí začali pracovať na jej liečbe. Ruy Diaz de Isla opisoval syfilis ako neznámu chorobu, ktorá sa objavila v Barcelone okolo roku 1493 a potvrdil výskyt syfilisu u posádky, ktorá sa vrátila spolu s Kolumbom z Nového sveta (Harper,2011; Tampa,2014; Grzybowski a kol.,2024).

Syfilis v Európe

Vznik syfilisu v Európe stále nie je jasný. Prevažuje teória, že sa syfilis rozšíril vďaka Kolumbovi a jeho námorníkom (Grzybowski a kol.,2024). V júli v roku 1495 vypukla bitka pri Fornove, kde talianski lekári zaznamenali neznámu chorobu francúzskych vojakov, ktorí mali po tele rozsiahle pľuzgieri. Kvôli rýchlemu šíreniu, bola nakoniec francúzska armáda obvinená zo šírenia nákazy. Laura M.Gough tvrdí, že počas vojny sú priaznivé podmienky pre rozvoj tejto choroby. Syfilis sa vyskytol aj pri vojne medzi Francúzskom a Talianskom v boji o Apeninský polostrov, kde obe armády boli poskladané zo žoldnierov z celej Európy (Tampa a kol., 2014; Grzybowski a kol.,2024; Harper a kol.,2011). V tom čase vzniklo veľké množstvo manželstiev medzi žoldniermi v týchto vojnových oblastiach. Zvýšil sa tiež počet prípadov znásilnenia a prostitúcie. Mnoho z týchto nakazených vojakov šírili syfilis ďalej po návrate domov (Tampa a kol., 2014). Najskôr sa syfilis rozšíril po celom Taliansku, Francúzsku, Nemecku a Švajčiarsku. O rok neskôr sa dostal do Holandska, Grécka a Anglicka. Postupom času sa dostal do Uhorska a odtiaľ do Ruska (Tognotti,2009). Syfilis sa šírili hneď od začiatku veľmi rýchlo s netypickými príznakmi a často končil smrťou nakazeného (Tampa a kol., 2014).

Syfilis v Spojených štátoch amerických

Počas druhej svetovej vojny sa v Spojených štátoch amerických výskyt syfilisu zvýšil až na 50 000 prípadov ročne. V rokoch 1945 až 2000 sa ich počet znížil na 31 575 prípadov. Od roku 2000 dochádza k zvyšovaniu počtu prípadov v Spojených štátoch amerických, najmä u mužov praktizujúcich sex s mužmi (Lafond a kol.,2006; Ghanem, 2010).

Významné historické osobnosti, ktoré boli nakazené syfilisom patrili napríklad Dolstojevskij, Oscar Wild, filozof Friedrich Nietzsche, Ludwig van Beethoven, či Theodor van Gogh. Ochorenie sa prenášalo aj medzi vysokopostavenými monarchami, ako je napríklad cár Ivan Hrozný, Henrich VIII. Tudorovský a Maximilián I. Habsburský (Tampa a kol., 2014).

1.2 *Treponema pallidum*

Treponema pallidum je gram-negatívna baktéria, ktorá zodpovedá za vznik syfilisu. Taxonomicky sa radí k čeľadi spirochéty, kde sem okrem *Treponema pallidum*, patria aj iné patogénne kmene treponémy ako yaws, pinta, či bejel, ktoré spôsobujú neinfekčné ochorenia. Na rozlíšenie týchto kmeňov sa používajú moderné metódy, pri ktorých sa porovnáva ich genetický predpis tpp15, v oblasti 5'flankovacej 15-kDa lipoproteínového génu (Radolf a kol.,2016; Lafond,2006).

Dĺžka baktérie je 6 až 20 mikrometrov a šírka sa pohybuje okolo 0,18 mikrometra. Rastie pomaly a jej povrch má tvar plochých vlín. *T. pallidum* obsahuje malý genóm, preto nie je schopná regulovať svoje metabolické funkcie, v dôsledku chýbajúcich genómov (Radolf a kol.,2016). Mikroorganizmus je veľmi citlivý na podmienky vonkajšieho prostredia, preto nie je schopný rásť na umelých kultúrach ako iné baktérie. Vďaka tomu existuje len málo informácií o tomto bakteriálnom kmeni (Lafond a kol.,2006; Radolf a kol.,2016; Tudor a kol. 2024).

Tento mikrób sa považuje za veľmi infekčný, pretože je schopný ukryť sa a prežívať v hostiteľovi dlhé roky. Táto vlastnosť mu umožňuje vyhýbať sa imunitnému systému a preto sa označuje ako skrytý patogén. Baktéria syfilisu si túto známou vlastnosť necháva aj počas latentnej fázy ochorenia, čím sa značne komplikuje jej diagnostika. V tejto fáze nie sú prítomné žiadne príznaky, tie sa objavujú až po pár rokoch (Lafond,2006; Radolf a kol.,2016). Mechanizmy, ktoré umožňujú *T. pallidum* prežiť v hostiteľovi sú stále predmetom výskumu. Niektoré štúdie naznačujú, že tento kmeň môže využívať vlasové folikuly a nervy ako chránené miesta (Radolf a kol., 2016).

1.2.1.Faktory virulencie

Tento kmeň má približne okolo 67 virulentných faktorov (Weinstock a kol., 1998). Medzi významné faktory virulencie patrí endotoxín, ktorý vyvoláva zápal a zvýšenú teplotu. Ďalšími sú rôzne lipoproteíny, adhezíny, TCR proteíny, peptidoglykan, lipopolysacharidy a endoflagely slúžiace na pohyb (Lafond a kol.,2006; Radolf a kol.,2016).

Štúdie preukázali, že *T. pallidum* je schopná prichytiť sa na povrch rôznych typov buniek cicavcov (Radolf a kol.,2016; Lanfond a kol.,2006). To jej umožňuje adhéziu, ktorý obsahuje vo svojej štruktúre kov. Ide o enzým nazývaný aj pallilyzín, ktorý sa viaže so zinkom za vzniku komplexu. Tento komplex je súčasťou Von Willebrandového faktoru A. Okrem prichytenia na hostiteľskú bunku má schopnosť rozkladať rôzne zrazeniny (Radolf a kol.,2016; Peeling a kol., 2017). Ľahšie preniknutie baktérie do buniek hostiteľa je čiastočne spôsobené vývrtkovou pohyblivosťou baktérie (Šmajš a kol.,2012)

Bunkový obal *T. pallidum* sa svojou štruktúrou odlišuje od ostatných gram-negatívnych baktérií. Je zložený z vonkajšej a vnútornej membrány, vystlaný peptidoglykanom. Medzi oboma membránami sa nachádza periplazmatický priestor, v ktorom sú uložené endoflagely (periplazmatické bičičky) špecializované na pohyb baktérie (Radolf a kol., 2016; Lafond a kol., 2006). Na rozdiel od bičikov iných baktérií, tieto bičičky u treponémy obsahujú až tri filamentárne proteíny- FlaB1, Fla-B2, Fla-B3 (Lafond a kol., 2006). Na jeho povrchu nie je dostatok PAMP molekúl, čo umožňuje rýchle šírenie baktérie a nespôsobuje sa zápalové príznaky u syfilisu (Radolf a kol.,2016; Peeling a kol.,2017).

Na povrchu vonkajšej membrány sa exprimujú TPR proteíny, ktoré sú kódované TPR génmi. Gény TPR sa podieľajú na tvorbe protilátkovej odpovedi po prepuknutí infekcie. Týchto génov existuje dvanásť a sú rozdelené do troch podskupín (Lafond a kol.,2006; Peeling a kol., 2017).Vonkajšia vrstva týchto proteínov je súčasťou štruktúry baktérie a umožňuje jej adhéziu k hostiteľským bunkám, čo je dôležité pre jej prežitie v hostiteľovi. Na detekciu povrchových proteínov sa používajú rôzne detergenty, na oddelenie membrán kyseliny, či gradientovú centrifugáciu (Radolf a kol.,2016; Lafond a kol. ,2006).

T. pallidum má na svojej membráne šesť transportérov. Štruktúrne sú to proteíny podieľajúce sa na metabolických procesoch. Sú schopné viazať rôzne kationy, či kovy a prenášať ich z periplazmatického priestoru do cytosolu. Medzi najvýznamnejších z nich patrí transportér ABC, ktorý špecificky viaže galaktózu (Lanfond,2006; Naqvi a kol.,2015; Peeling a kol., 2017).

Vonkajšia membrána baktérie neobsahuje vo svojej štruktúre lipopolysacharid, ale glykolipidy s protizápalovým účinkom. Na vnútornej strane membrány sa produkuje veľké množstvo lipoproteínov, ktoré sa ťažšie detekujú. Tie sú schopné aktivovať makrofágy a dendritické bunky rôznymi signálnymi cestami, ktoré sú regulované TLR receptormi (Radolf a kol., 2016; Peeling a kol.,2017). Špecializované dendritické bunky sa nachádzajú hlavne v srdci, na koži, v stene tráviacej trubice a čriev. Sú to miesta, kde sa najčastejšie vyskytuje *T. pallidum*. Pri dozrievaní, tieto bunky produkujú rôzne zápalové cytokíny ako je IL-1,IL-6, či tumor-nekrotizujúci faktor (Lafond a kol.,2006). Na tieto TLR receptory (Toll-like receptory) sa viažu lipo-poly-peptidy, ktoré sú vo vnútri fagozómu, čím sa vzbudzuje imunitná reakcia. Tá vyvolá vznik zápalu a klinických prejavov. Neskôr sa objavujú opsonické protilátky, ktoré vychytávajú a usmrcujú spirochéty (Radolf a kol., 2016; Peeling a kol., 2017). Na virulenciu sa ešte podieľajú regulačné proteíny, ktoré sú súčasťou rôznych bunkových procesov. Baktéria produkuje enzýmy objavujúce sa v rôznych biochemických procesoch, napomáhajú prežívaniu a zabezpečujú transport medzi membránami. Patria sem oxidoreduktázy, transferázy, hydrolázy, či lyázy (Naqvi a kol.,2015).

1.3 Epidemiológia

Syfilis patrí medzi pohlavne prenosné infekcie. Medzi najčastejšie postihnutými sú muži, ktorí majú sex s mužmi (Beale a kol.2023; Tsuboi a kol.,2021). Ďalšími faktormi zvýšenej prevalencie výskytu syfilisu je striedanie viacerých sexuálnych partnerov, či používanie rôznych omamných látok. V rokoch 2013-2020 došlo k nárastu výskytu syfilisu u žien, kvôli väčšiemu zneužívaniu drog (Tudor a kol.,2024). Najmenej postihnuté krajiny, resp. s menším počtom prípadov syfilisu, bolo zaznamenané v chudobnejších krajinách. Oproti tomu bohatšie krajiny mali výskyt syfilisu omnoho vyšší (Tsuboi a kol.,2021; Peeling a kol., 2017). Štatisticky sa odhaduje, že na svete pribudne 6-8 miliónov nových prípadov syfilisu každý rok. Postihuje najmä vekovú kategóriu 15 až 49 rokov. Okrem toho viac ako 300 000 úmrtí plodu a novorodencov sa pripisuje syfilisu. Až 215 000 detí je vystavených zvýšenému riziku predčasného úmrtia kvôli matke, ktorá bola infikovaná počas tehotenstva (Kojima a kol., 2018; WHO, 2024).

Od roku 2000 sa zaznamenal vyšší výskyt syfilisu v krajinách ako je Amerika, Čína, Nový Zéland a Austrália. Jeho nárast sa evidoval tiež v Európskych krajinách. (Aal Hamad a kol.,2023). V roku 2022 najväčší počet prípadov na 100 000 obyvateľov bol zaznamenaný v krajinách ako je Malta, Luxembursko, Írsko, Španielsko, Lichtenštajnsko, Portugalsko, Dánsko a Maďarsko. Naopak najnižší počet bol zaznamenaný v Chorvátsku, Estónsku,

Lotyšsku, Rumunsku, či Slovinsku. Na pomer pohlaví, prevažoval syfilis skôr u mužov ako u žien. Od 2013-2022 bolo v Európe nakazených okolo 250 330 ľudí. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022).

Veľká Británia od 2013-2019 nahlásila 45 630 prípadov syfilisu (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022; Tudor a kol., 2024). V USA v roku 2016 bolo zaznamenaných u dospelých až 88 042 prípadov syfilisu (Tudor a kol.,2024). V rokoch 2020-2021 bolo v Európe v 22 krajinách zaevidovaných okolo 47 prípadov vrodeného syfilisu (European Centre for Disease Prevention and Control,2021). Počet prípadov vrodeného syfilisu v USA v roku 2017 bolo nahlásených až 28 816. V Ázii sa v roku 2012 znížilo množstvo vrodeného syfilisu na 53 000. V roku 2017 v Thajsku a Indii bolo nahlásených 47 prípadov na 100 000 narodených detí (Gilmour a kol., 2023).

Epidemiologická situácia na Slovensku

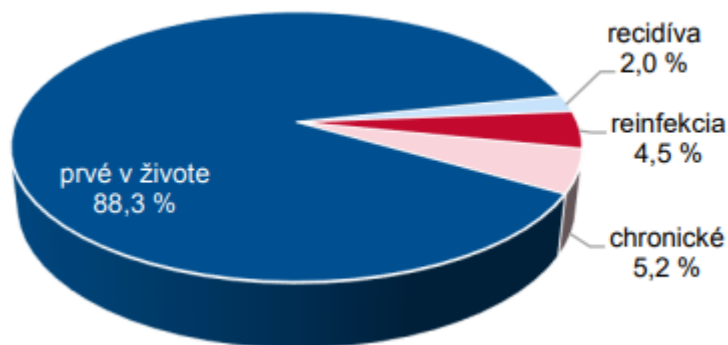
Výskyt syfilisu na Slovensku siaha až do roku 1945, kde po vojne boli obyvatelia vtedajšieho Česko-Slovenska testovaní a infikovaní pacienti preliečení (Švecová a kol.,2016). V roku 1947 bolo v obci Zázrivá nahlásených zvýšený počet prípadov syfilisu a kvapavky. Následne vo februári toho roku došlo k nárastu výskyt v obci Handlovej v dôsledku návratu prisťahovalcov. Zvýšil sa počet manželstiev s prisťahovalcami a venerické choroby sa začali šíriť rýchlejšie. Boli preto navrhnuté krvné testy pred sňatkom oboch partnerov. V tomto roku došlo k veľkému rozšíreniu syfilisu v okresoch Poprad, Kežmarok, Spišská Nová Ves, Levoča a Gelnica s najbližšou poradňou v Košiciach. Až do 90. rokov bol výskyt syfilisu nižší ako je dnes. Na zvýšenie početnosti prípadov má vplyv otvorenie hraníc, migrácia a politické zmeny v krajine. V roku 1949 bolo nahlásených 9349 prípadov a o dva roky stúpol počet až na 16 009 (Švecová a kol.,2016; Falisová a kol., 2021). V rokoch 2010-2013 sa syfilis vyskytoval sporadicky (Švecová a kol.,2016). V roku 2021 bolo nahlásených 294 prípadov (NCZI-SK). O rok neskôr sa navýšil počet o 50,7 % až na 443 pacientov so syfilisom (NCZI-SK, Tematické výstupy 2022). Najčastejšie boli postihnutí muži až okolo 73 % a žien infikovaných bolo 119, z toho 12 mali potvrdení syfilis počas tehotenstva (NCZI-SK).

Podľa posledných údajov z Národného centra zdravotných informácií (NCZI-SK), syfilis na Slovensku prevláda najmä vo veku 25 až 34 rokov, z toho väčšina bola zaznamenaná u mužov. Počas výskumu, ktorý trval 18 rokov, od roku 2004 až 2022 sa podľa prieskumu v roku 2018 a 2022 zaevidovali rekordné čísla v počtu nakazených syfilisom na Slovensku ako uvádza graf č.1 (NCZI SK, Tematické výstupy 2022).



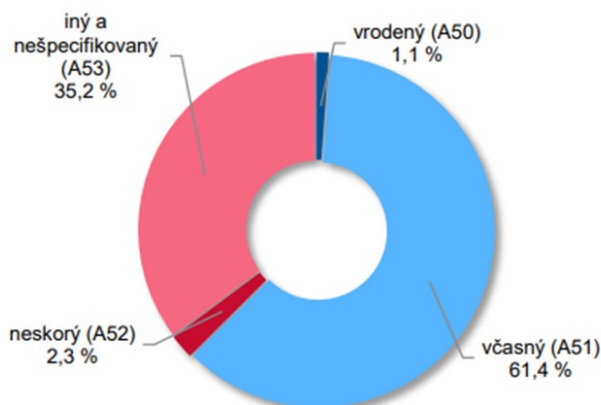
Graf 1 - Vývoj ochorenia syfilisu na Slovensku podľa veku a pohlavia na 100 000 obyvateľov. Tabuľka uvádza počet evidovaných prípadov v rokoch 2004- 2022 u mužov a žien (zdroj: NCZI-SK)

V roku 2018 bolo zaznamenaných 445 pacientov infikovaných syfilisom, kde najviac medzi nakazenými boli muži. Až u 88,3 % sa vyskytlo toto ochorenie prvý krát. 276 prípadov sa týkalo včasného syfilisu a vrodený syfilis bol zaznamenaný iba v štyroch prípadoch. Najviac postihnuté kraje oproti roku 2022 bol Nitriansky kraj, Banskobystrický, Trnavský a Košický kraj. V Trenčianskom kraji naopak v tomto roku došlo k poklesu chorobnosti o 67,7 % oproti roku 2022. Najčastejšie medzi zaznamenanými prípadmi boli ľudia vo veku 15 až 24 rokov/ 100 000 obyvateľov (NCZI SK, Tematické výstupy 2018).

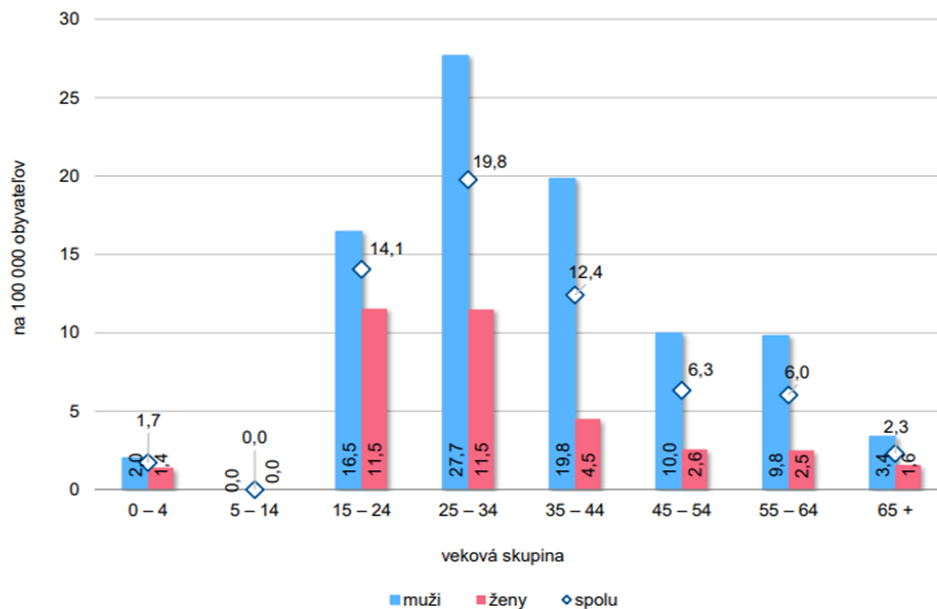


Graf 2- Štruktúra syfilisu v roku 2018 (zdroj: NCZI-SK, Tematické výstupy 2018)

V roku 2022 boli pacienti najčastejšie infikovaní včasným syfilisom až v 61,4 %, a v 2,3 % sa zaznamenalo latentne štádium (Graf 3). Vrodený syfilis u detí sa vyskytoval u 5 pacientov. Druhou najčastejšie infikovanou vekovou skupinou bola 15 až 24 rokov a to v 75 prípadov/100 000 obyvateľov a za ňou nasledovala 35 až 44 ročná veková kategória. Počet prípadov vrodeného syfilisu u detí bolo 5. Podľa krajov bol najväčší výskyt zaznamenaný v Bratislavskom kraji, Žilinskom, Košickom a Trenčianskom kraji (NCZI SK, Tematické výstupy 2022).



Graf 3- Percentuálne zastúpenie syfilisu podľa štádia v roku 2022 (zdroj: NZCI-SK, Tematické výstupy, 2022)



Graf 4- Počet prípadov syfilisu podľa veku a pohlavia za rok 2022 (zdroj: NCZI-SK, Tematické výstupy,2022)

Epidemiologická situácia v Českej republike

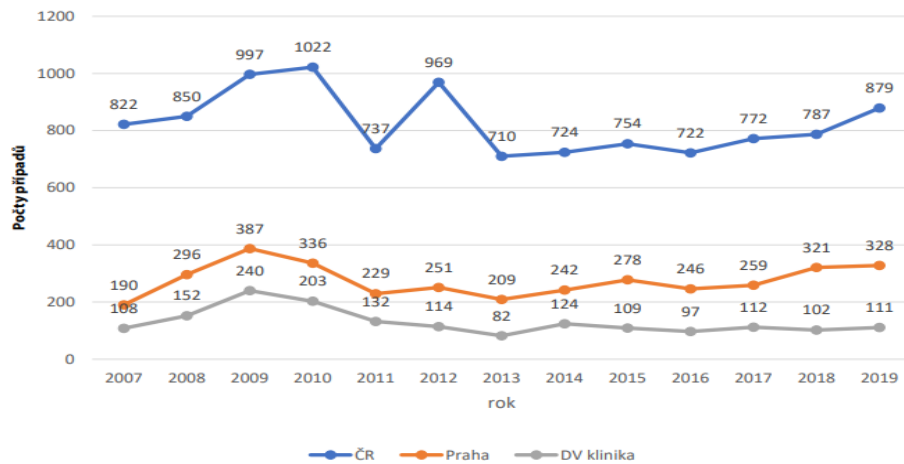
Pojem príjice bol zavedený profesorom A. Jungmana, ktorý pracoval v pôrodnici v Prahe (Vlček, 1996). Prvé hlásenia prípadu syfilisu na území Českej republiky, sa objavili už v roku 1493 (NZIP-CZ,2024).

V roku 1496 bol nahlásený ďalší prípad syfilisu v Litomyšli. V roku 1951 sa na území Českej republiky zaznamenali vyššie počty prípadov syfilisu a postihla vekovú kategóriu 15 až 40 rokov. Prvý prípad vrodeného syfilisu sa objavil už v roku 1503 v Ústi nad Labem, kedy boli infikované 4 deti. Najviac sa syfilis šíril pri vojenských operáciách, či návrate žoldnierov do vlasti (Kuklová,2012; Vlček, 1996). V období 16. a 17. storočia došlo k rozvoju syfilisu u významných českých panovníckych rodov, čo spôsobilo ich vymretie. Medzi významnú historickú osobnosť u ktorej sa syfilis prejavil bol kráľ Rudolf II. Na jeho kostených pozostatkoch sa našli prejavy gumatóznej formy terciárneho syfilisu.

Kvôli neliečenému syfilisu to viedol v jeho prípade k rozvoju progresívnej paralýzy až šialenstvu. Z historických záznamov sa zistilo, že túto chorobu predal svojim deťom (Vlček, 1996).

V roku 1971 došlo k veľkému antropologickému odhaleniu, kedy sa našlo 11 hrobových nálezov so známkami syfilisu, datovaných medzi rokmi 1682 až 1786. Od roku 1989 až 2001 došlo k nárastu počtu prípadov syfilisu. V roku 1990 sa nahlásilo 164 prípadov

a v roku 2001 ich bolo 1 376 pacientov infikovaných syfilisom. Medzi rokmi 2001 až 2006 došlo k poklesu hlásených prípadov na 100 000 obyvateľov. V roku 2010 došlo k opätovnému zvýšeniu počtu prípadov syfilisu až na 1002 prípadov (Viček, 1996; Kuklová,2012). V roku 2007 až 2008 bolo zaznamenaných 473 prípadov. V priebehu rokov 2017 až 2019 došlo k poklesu počtu na 325 prípadov. Z toho až 83 % boli postihnutí muži (Kuklová a kol., 2024).



Graf 5- Počet prípadov syfilisu v rokoch 2007-2019 (Zdroj: Kuklová a kol., 2024)

1.4 Kultivácia *Treponema pallidum*

Treponema pallidum je jedným z najstarších identifikovaných agens v ľudskom organizme, ktorá nie je schopná prežiť mimo hostiteľskej bunky. Generačný čas baktérie je udávaný na 30 až 33 hodín za in vivo podmienok (Lafond a kol.,2006; Norris a kol.,1982; Peeling a kol.,2017). Zdrojom pre kultiváciu sú čerstvé, alebo mrazené vzorky odobraté z králikov. Inkubácia trvá 7 dní a jej čas sa dá predĺžiť výmenou polovice starého média za čerstvé (Edmondson a kol.,2021; Peeling a kol.,2017). Tento kmeň patrí do 2.stupňa biologickej bezpečnosti (BSL-2), čo si vyžaduje dodržiavanie bezpečnostných predpisov pri manipulácii s týmto mikroorganizmom (Phan a kol., 2022)

Táto skupina baktérií bola dlhý čas odolná voči akýmkoľvek in vitro kultiváciám. (Edmondson a kol.,2021). V roku 1981 Fieldsteel, Cox, Moeckli, nechali kultivovať *T.pallidum* s epitelovými bunkami Sf1Ep králika bavníkového. Tieto epitelové bunky podporujú rast buniek patogénu. Ku kultivačnému médiu sa pridáva teplom inaktivované fetálne bovinné sérum (Edmondson a kol, 2021; Norris,1982; Edmondson a kol.,2018; Edmondson a kol, 2021; Phan 2022).

Na rast tento mikroorganizmus vyžaduje nízky obsah kyslíku a preto sa kultivuje za mikroerofilných podmienok. Je potrebné špeciálne médium TpCM-2 za prítomnosti 1,5 % kyslíku, 5 % oxidu uhličitého a epitelové bunky králika SF1Ep. Inkubuje sa pri 34°C (Edmondson a kol., 2021; Romeis a kol., 2021; Fieldsteel a kol., 1981; Norris 1981; Radolf a kol., 2016). Následne sa mikrób od epitelových buniek oddeľuje pomocou trypsínu a EDTA. Najväčší rast je zaznamenaný prvých 12 dní a postupne dochádza k jeho spomaleniu. Zozbieraná kultúra *T. pallidum* sa vyhodnocuje v tmavom poli (Edmondson a kol.,2021; Edmondson a kol., 2018).

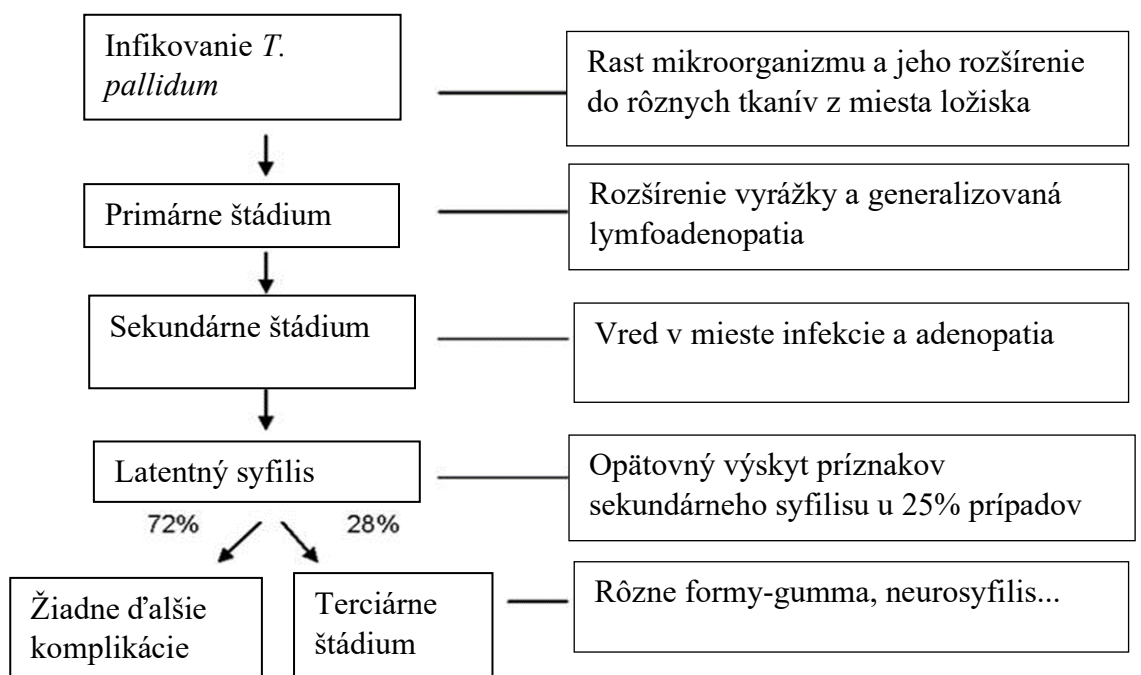
Bunečná smrť

Pri výskume *T. pallidum* v homeostatickom prostredí sa zistilo, že dochádza k redukcii genómu. Baktéria je takto schopná získavať živiny a energiu, čo je pomáha vyrovnávať sa s endogénnym a exogénnym stresom. Usmrtenie organizmu nastáva po 22-23 hodinách inkubáciou pri 37 °C (Radolf a kol., 2016; Lafond a kol.,2006)

1.5 Klinický obraz

Syfilis ako bakteriálna infekcia je rozdelená do niekoľko štádií ako znázorňuje obrázok 1. Infikovaný človek počas života prechádza primárnym, sekundárnym, latentným a terciárnym štádiom. Syfilis sa ešte delí na vrodený a získaný. Najčastejšie sa dostáva cez poranenú kožu, či sliznicu počas pohlavného styku. Riziko vzniká aj pri prenose infekcie z matky na dieťa (O'Byrne a kol.,2019; Lafond a kol.,2006; Radolf a kol.2016; Peeling a kol. 2017).

Pri získanom syfilise najskôr dochádza k preniku baktérie do tela človeka. Následne počas prvých desiatich dní sa objavia prvé príznaky. Po dvoch až troch týždňoch čo prenikne treponema do tela, vzniká nebolestivý vred. Vyskytuje sa najmä na krčku maternice, penise, konečníku, či v ústach (O'Byrne a kol.,2019; Lafond a kol,2006; Ávila-nieto,2023). Po dvoch až dvanástich týždňoch postupne prechádza do sekundárneho štádia, pre ktoré je typické bolesti hlavy a červené zafarbenie kože. Hlavným znakom je tvorba atypickej vyrážky po celom tele (O'Byrne a kol.,2019; Lafond a kol,2006; Ávila-Nieto,2023). Pri neliečení a odznení klinických príznakov prechádza do latentného štádia, ktoré je bezpríznakové (Peeling a kol. 2017). Toto obdobie buď končí správnou liečbou, alebo v prípade neskorej liečby či neliečenia, prechádza do posledného terciárneho štádia. V tomto štádiu dochádza medzi 1 až 46 rokom od vypuknutia infekcie a spôsobuje nevratné poškodenie orgánov ako je srdce, či nervová sústava (O'Byrne a kol.,2019; Lafond a kol,2006; French,2007).



Obrázok 1-Schématické rozdelenie ochorenia (upravený), (prevzatý z: Lafond a kol., 2006)

1.5.1 Primárne štádium

Prvý príznak tohto štádia je tvrdý vred (chancre). Tento vred sa objavuje približne medzi deviatym až deväťdesiatym dňom. Predstavuje prvé miesto, kde prenikol mikroorganizmus do tela jedinca (O'Byrne a kol.,2019; Mattei a kol.,2012; Lafond a kol., 2006; French,2007).

Typické pre tento vred je že nie je hnisavý, ani nespôsobuje bolesť a postupne tvrdne. Nachádza sa na rôznych častiach tela ako je penis (obrázok 3), análny kanál, či ústa (obrázok 2) a u žien sa najčastejšie nachádza na sliznici, alebo krčku maternice (O'Byrne a kol.,2019; Lafond a kol.,2006; French,2007; Porterfield a kol.,2020). Často dochádza aj k zväčšeniu miestnych uzlín (Porterfield a kol.,2020; Goh,2005). V prípade ak nie je liečený, dochádza k jeho vymiznutiu po troch až piatich týždňoch (Lafond a kol.,2006; French,2007). U pacientov s HIV sú prítomné viaceré vredy a majú súčasný priebeh prvého a druhého štádia (Porterfield a kol.,2020; Lafond a kol.,2006).



Obrázok 2-*Tvrdý vred na jazyku (upravený), (prevzatý z: <https://venerologie.cz/onemocneni/syfilis/>)*



Obrázok 3-*Tvrdý vred na penise (upravený), (prevzatý z: Dr. Pedro Pinheiro, 2023)*



Obrázok 4-*Vred na jazyku (upravený), (prevzatý z: Dr. Pedro Pinheiro, 2023)*

1.5.2 Sekundárne štádium

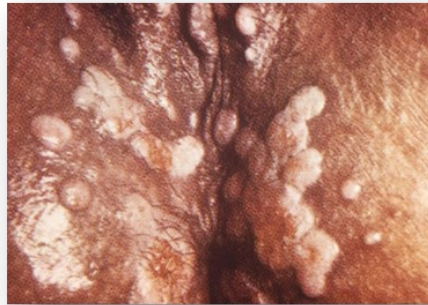
Neliečenie primárneho štádia syfilisu vedie k vzniku sekundárneho štádia. Toto obdobie je definované medzi štvrtým až ôsmym týždňom po prekonaní prvotného štádia infekcie (French, 2007; Mattei a kol.,2012).

Toto štádium má rôzne prejavy a príznaky. Typickým príznakom je vyrážka, postihujúca dlane a chodidlá (French,2007; Goh,2005; O'Byrne a kol.,2019). Najskôr vytvára lézie na horných končatinách a neskôr postupne prechádza do celého tela (Lafond a kol. 2006). Vyrážka je spojená aj s ďalšími prejavmi ako sú bolesti hlavy, horúčka, teploty, či malátnosť (O'Byrne a kol.,2019; Lafond a kol.,2006; French,2007). Môže dochádzať tiež k zväčšeniu lymfatických uzlín (Das a kol.,2023; Goh 2005).



Obrázok 5-*Vyrážka na dlani ruky (upravený), (prevzatý z: Dr. Pedro Pinheiro, 2023)*

Ďalšími prejavmi je výskyt condyloma lata či alopecia (O'Byrne a kol. 2019; French, 2007). Condyloma lata sa nachádza vo forme bielych flakov na sliznici, či ohyboch rôznych orgánov (Lafond a kol.,2006).



Obrázok 6-Condyloma lata (upravený), (prevzatý z: Centers for disease control and prevention)

Alopecia, ktorá sa odborne nazýva alopecia areata, alebo „alopecia zožratá molami.“ Je to autoimunitné ochorenie s charakteristickým vypadávaním vlasov, bez tvorby jaziev. Na povrchu hlavy sú okrúhle škvrny s malými rozmermi 2 až 5 mm a pripomínajú listy obžraté molami. Nachádza sa približne iba u 12,5 % prípadov (Das a kol.,2023; Mattei a kol.,2012; Pratt a kol.,2017). Často dochádza k vzniku zápalov v ústnej dutine, jazyka, či genitálií. Približne v 10 % prípadoch sa môže objaviť zápal pečene či neurologické poruchy spojené s príznakmi neurosyfilisu. Ďalšími prejavmi sú zápaly ústnej dutiny, jazyka a genitálií. Na týchto slizniciach sa môžu tvoriť škvrny. V malom percente prípadov sa môže vyskytnúť spolu so sekundárnym syfilisom aj prejavy neurosyfilisu (Lafond a kol.,2006; French,2007).



Obrázok 7-Alopecia (upravený), (prevzatý z: Rogora 2021)

Kauzalistika: Muž, 60 rokov

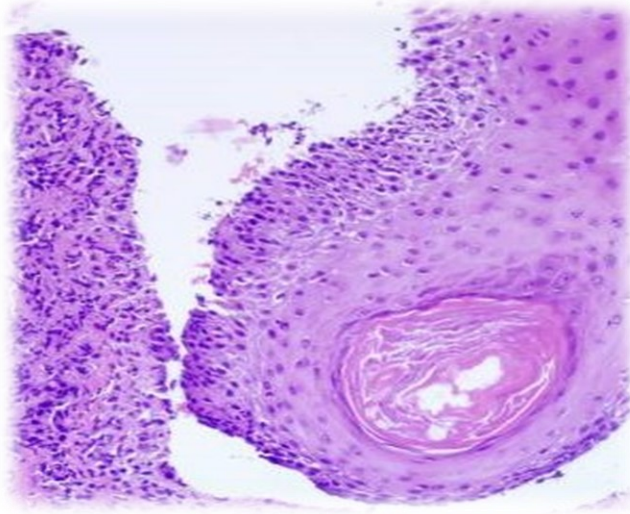
Príznaky: vyrážka na celom tele pretrvávajúca 60 dní, únava, bolesť kĺbov, zhoršené videnie, bez horúčky či zimnice, bez straty hmotnosti, či problémy s močením a prijímaním tekutín, bez záznamu sexuálne prenosných chorôb. U pacienta sa pri vyšetrení na rôznych častiach tela našli plaky rôznej veľkosti.

Laboratórna diagnostika: zvýšené množstvo sodíka, AST, výrazne zvýšene zápalové markery. U pacienta sa vykonala biopsia, ktorá následne bola pomocou imuno-farbením ofarbená. Získal sa pozitívny výsledok DIF a bola potvrdená prítomnosť baktérie *Treponema pallidum*, čím sa potvrdilo druhé štádium syfilisu. Z dôvodu podozrenia na neurosyfilis, sa u pacienta vykonala lumbálna punkcia, ktorá poukázala na zvýšený počet bielych krviniek mozgovo-miechového moku.

Liečba: Pacientovi sa počas dvoch týždňoch podával penicilín vo forme injekcií. Liečba bola úspešná, došlo k zmiznutiu vyrážky a zlepšenie zraku. (Stone a kol., 2023)



Obrázok 8-*Vyrážka na pokožke pacienta, (upravený), (prevzatý z : Stone a kol., 2023)*



Obrázok 9- Pohľad v mikroskope na *T.pallidum* u pacienta, imunofarbenie (upravený), (prevzatý z : Stone a kol., 2023)

1.5.3 Latentný syfilis

Ak sa sekundárne štádium nelieči, dochádza k vymiznutiu jeho príznakov a postupný prechod do latentného syfilisu (Mattei a kol.,2012; Peeling a kol.,2017). Toto obdobie je bez príznakové a tento stav môže trvať aj niekoľko rokov. Približne v 25 % prípadov dochádza k relapsu sekundárneho syfilisu, prejavujúceho sa charakteristickou vyrážkou (Ávilaa-Nieto a kol.,2023; O'Byrne a kol., 2019; French,2007).

V závislosti od toho kedy vznikla infekcia, sa delí na dve štádia- včasné latentné a neskoré (Lafond a kol.,2006;O'Byrne a kol.,2019). Podľa WHO ak infekcia u pacientov pretrváva menej ako rok od jej vzniku, ide o skoré latentné obdobie. Neskoré latentné štádium sa vyskytuje viac ako dva roky od získania infekcie, alebo čas trvania infekcie nie je známy (Lafond a kol.,2006; O'Byrne a kol.,2019). Počas prvých dvoch rokov latentného syfilisu sú pacienti stále infekční a môžu prenášať syfilis, zatiaľ čo v prípadoch neskorého latentného syfilisu sa pacienti nepovažujú za infekčných (Mattei a kol.,2012; Peeling a kol., 2017). Veľké riziko hrozí u tehotných žien s latentným syfilisom, kedy sa zvyšuje pravdepodobnosť prenosu na plod (Lafond a kol.,2006).

V období neskorého latentného syfilisu buď dochádza k jeho vyliečeniu, alebo u viac ako 15 % dochádza k rozvoju terciárneho štádia spojeného s poškodením srdca, či nervového systému (Lafond a kol., 2006; Xia a kol.,2024; Peeling a kol.,2017; Ávilaa-Nieto a kol.,2023)

1.5.4 Terciárne štádium

U 35 % prípadov vedie k vzniku terciárneho štádia syfilisu z neskorej latentnej fáze (O'Byrne a kol.,2019; French,2007). Vzniká v priebehu dvadsiatich až štyridsiatich rokov od prekonania primárnej infekcie. Najčastejšie napadá nervovú a kardiovaskulárnu sústavu. (O'Byrne a kol., 2019; Lafond a kol.,2006).

Vyskytuje sa v troch formách- neurosyfilis, kardiovaskulárna a gumatózna forma. Približne v 40 % dochádza k nevratnému poškodeniu týchto napadnutých orgánov a v pätnástich percentách dochádza k deštrukcii tkaniva, čím vzniká gumatózna forma syfilisu (O'Byrne a kol., 2019; French,2007; Goh,2005; Lafond a kol.,2006). Pri neurosyfilise je mikroorganizmus schopný prestupovať skrz hematoencefalickú bariéru a pri kardiovaskulárnej forme dochádza často k postihnutiu veľkých ciev ako je aorta (Mattei a kol.,2012).

1.5.4.1 Kardiovaskulárny syfilis

Tento typ syfilisu sa vyskytuje medzi 10 až 30 rokom po vzniku prvej infekcie. Vzniká v 10 % prípadov u pacientov, u ktorých syfilis nebol liečený (Li a kol.,2021; Lafond a kol.,2006; Tang a kol.,2023). Riziková skupina pre tento prípad syfilisu sú starší ľudia s rôznym ochorením srdca (Tang a kol.,2023). Keďže tieto príznaky nie sú príznačné, môže sa skomplikovať jeho diagnostika, najmä u starších ľudí. (Angerer a kol., 2023).

Pri kardiovaskulárnom syfilise je napadnutý najmä *arcus aortae*, čo vedie k výduti srdečnice, alebo zúženiu jej chlopne (Uehara a kol.,2023; Gogh,2005; French,2007;). Ďalej tento typ spôsobuje stenózu ústia srdečnice, zápal aorty, zlyhanie srdečnicovej chlopni, či zúženie ústia srdečnice (Tang a kol.,2023; Li a kol.,2021; Tewari a kol.,2014). Iba v malom počte prípadov spôsobuje infarkt myokardu (Angerer a kol.,2023; Li a kol., 2021).

Zúženie ústia srdečnice sa vyskytuje približne u 20 % prípadov, z toho 15 % došlo k stenóze pravej koronárnej tepny a iba v 2 % bola postihnutá ľavá koronárna tepna. Veľmi málo sa vyskytuje obojstranné zúženie (Angerer a kol., 2023; Tang a kol.,2023).

Na jeho odstránenie je potrebné zlikvidovať artériosklerotický plát, alebo sa používa by-pass (Angerer a kol., 2023).

Vyduť aorty je vzácnym ochorením, ktoré zväčša postihuje hrudnú časť srdčnice. Najviac je postihnutá vzostupná aorta, potom oblúk aorty a najmenej zostupná aorta. Spôsobuje rôzne cievne poruchy a obštrukciu tepien. Dlhé roky môže tento stav pretrvávať bez akýchkoľvek príznakov, čím zvyšuje pravdepodobnosť úmrtnosti. Pri závažnejších stavoch dochádza k jej prasknutiu, čo je hlavnou príčinou smrti pacienta s kardiovaskulárnym syfilisom (Uehara a kol.,2023; Deng a kol., 2023; Tang a kol., 2023; Lafond a kol.,2006;).

1.5.4.2 Gummata

Označuje sa za neskorý benígny syfilis (Lafond a kol.,2006;Goh,2005). Jeho inkubačná doba je po 2 až 12 rokoch po vzniku prvej infekcie, ale často sa objavuje oveľa neskôr (French,2007; Nepal a kol.,2021; Lafond a kol.,2006).

Tento typ syfilisu môže postihnúť akýkoľvek orgán a spôsobiť v ňom lézie (Moon a kol.,2018; Angerer a kol.,2023). Často spôsobuje deštrukciu orgánov, najmä kože, kostí, pečene, žalúdka, či nosovej priehradky (Lafond a kol.,2006; French,2007; Goh, 2005; Asselin a kol.,2019). Tieto lézie nemajú nijak závažne následky ako pri postihnutí srdca, či mozgu, nespôsobujú žiadne fyzické obmedzenie ani smrť (Stamm,2016). Niekedy dochádza k samovoľnému zahojeniu, ale častejšie reagujú na vhodnú liečbu (Lafond a kol., 2006).

Gummatická forma existuje vo veľmi málo prípadoch. Avšak veľa-krát dochádza k chybe pri jej diagnostike, keď sa zamieňavá za rakovinu, s ktorou má podobné klinické príznaky. Lézie u oboch majú pomalý rast a sú bezbolestné (Nepal a kol.,2021; Asselin a kol., 2019). Iba príležitostne sa v léziách dá identifikovať treponema (Asselin a kol., 2019; Lafond a kol., 2006).



Obrázok 10-*Gummata na ruke (upravený), (prevzatý z: Center for disease, control and prevation, 2024)*

Kauzalistika : Muž, 63 rokov

Príznaky: opuch pravého oka, tvrdé semenníky pri dotyku, obojstranný nález na pleure (Nepal a kol.,2021)

Diagnostika: Nádorové markery boli v norme a prítomné protilátky proti baktérii. Vykonala sa lumbálna punkcia a magnetická rezonancia. Počítačová tomografia odhalila zhrubnutie steny aorty, najmä v jej oblúku smerom k jej zostupnej časti, kde došlo vzniku opuchu. Tým sa potvrdilo podozrenie na zápal steny aorty a rozšírenie a stenózy ďalších okolných tepien.

Liečba: Po diagnostikovaní syfilisu v treťom štádiu, bol pacientovi podávaný ampicilín počas prvých 14 dní, neskôr pacient užíval prednizón, kvôli zápalom.

Záver: Dva roky od stanovenia diagnózy, pacient pociťoval bolesti a mravčenie v oboch horných končatinách. Následná magnetická rezonancia ukázala zúženie spinálneho kanálu v oblasti 3 a 4 stavcu krku a opuchnutie príslušných medzistavcových platničiek. Pacient bol znova prijatý do nemocnice v roku 2020 kvôli nekontrolovaným výkyvom krvného tlaku a straty vedomia. Bol prijatý so zápalom pľúc spôsobený mikroorganizmom *Pseudomonas aeruginosa*, ktorá spôsobila nekontrolovateľný zápal v pľúcach, čo spôsobilo smrť pacienta po pár dňoch od prijatia (Nepal a kol.,2021).

1.5.4.3 Neurosyfilis

Tento typ syfilisu sa vyskytuje u 6,5 % prípadov. Inkubačná doba je 5-10 rokov (Lafond a kol.,2006). Môže sa vyskytnúť v akomkoľvek štádiu a má dve formy- skorý a neskorý (Peermohamed a kol.,2020; Angerer a kol.,2023). Skorá forma je asymptomatická a tá postupne prechádza v skorý meningeálny syfilis, meningo-vaskulárny, parézu či *tabes dorsalis* (Ghanem,2010; Peermohamed a kol.,2020).

Neurosyfilis postihuje nervový systém a prvotne vyvoláva zápal mozgových blán. Meningitída môže vyústiť do meningo-vaskulárneho syfilisu, ktorý spôsobuje cievnu mozgovú príhodu (Angerer a kol.2023; Lafond a kol.,2006). Mŕtvica následne vedie k rozvoju parézy, *tabes dorsalis*, či poškodeniu artérií (Goh,2005; Lafond a kol.,2006). Má rôzne klinické prejavy. Najčastejšie spôsobuje zápal dúhovky a sietnice, zmeny správania, strata sluchu a meningitída. Je sprevádzaná zvracaním, bolesťami hlavy, či záchvatmi vedúcimi k strate vedomia (Peermohamed a kol.,2020; Ghanem,2010; Lafond a kol.,2006).

Skorý neurosyfilis (akútny meningeálny) syfilis sa identifikuje do roka od prekonania infekcie. Jeho symptómy sú spojené s bolesťou hlavy, vracaním, nauzeu, obrnou kraniálnych nervov, či výskyt záchvatov (Ghanem, 2010). Meningo-vaskulárny syfilis vzniká medzi 5 až 12 rokom po vzniku infekcie. Hlavnými príznakmi sú bolesť hlavy, záchvaty, či nespavosť (Ghanem,2010; French,2007).

Parenchymatózny neurosyfilis

Je známy ako všeobecná paréza a *Tabes dorsalis* (Ghanem,2010;Lafond, 2006). Všeobecná paralýza šialenstva (VPN), ktorej druhotné pomenovanie je všeobecná paréza. Najväčší výskyt treponémy je v šedej kôre mozgovej a mikroglíách, oproti biele kôre, kde sa nevyskytujú vôbec (Ghanem,2010). Medzi jej klinické príznaky patria bolesť hlavy, zhoršenie pamäte, nestabilné emócie, zmeny osobnosti, záchvaty či halucinácie (Ghanem,2010; French,2007; Lafond a kol.,2006). Neskôr sa prejavuje dezorientovanosťou, depresiami, triaškou, zorníčkové abnormality, či môže spôsobovať krče (Ghanem,2010; French,2007). Iba vo veľmi málo prípadoch dochádza (20 %) k poškodeniu očného nervu. (Ghanem,2010).

Tabes dorsalis bola v minulosti veľmi rozšírená, ale v súčasnosti je vzácna. Vyskytuje sa iba v 10 % prípadov medzi 15 až 30 rokmi od prekonania primárneho štádia (Ghanem,2010; Tatu, 2021). Vzniká pri porušení zadných stĺpcov miechy a mozgu (Lafond a kol. 2006; French,2007).

Tým vyvoláva u pacientov ataxický spôsob chôdze a poškodzuje nervový systém (Ghanem,2010; Tatu, 2021). Má dve štádia: pre-ataxické a ataxické (Tatu, 2021). V 20 % prípadov dochádza k poškodeniu zrakového nervu (Lafond a kol.,2006). Klinické príznaky tejto formy sú spojené s ataxiou dolných končatín, zhoršeného videnia, bolesti, strata citového vnemu, zvláštneho tvaru zreníc, poruchou svalového napätia zvierača a zlou funkcia močového mechúra (Ghanem,2010; Tatu, 2021; Lafond a kol.,2006; French,2007).

Významnou historickou osobnosťou trpiacou touto formou syfilisu bol Albrecht z Valdštejna, u ktorého sa potvrdila táto forma syfilisu na kostených ostatkoch. Ďalším bol Adam II z Hradca, ktorého rod pánov z Hradca bol postihnutý kliatbou syfilisu. Adam II. trpel *tabes dorsalis* a túto infekciu preniesol na svojich 6 detí a tie za krátky čas zomreli. Jediná dcéra Otýlia sa dožila až do 51 rokov (Vlček, 1996).

Gummatická forma

Jej výskyt je iba v 10 % prípadov a môže sa vyskytnúť kdekoľvek v mieche, či mozgu. (Ghanem,2010).

1.6 Vrodený syfilis

Počas tehotenstva sa *T. pallidum* prenáša z infikovanej matky na plod. K tomuto prenosu dochádza prostredníctvom krvi cez placentu do krvi plodu, alebo počas pôrodu. (Trinh a kol.,2019; Lafond a kol.,2006; Mattei a kol.,2012). Až v 80 % dochádza k prenosu počas latentnej fázy syfilisu a tiež v prvých dvoch rokoch infekcie (Lafond a kol.,2006; Peeling a kol.,2017; French,2007). Najčastejšou príčinou vzniku sa pripisuje obchodovanie matiek s drogami, hlavne kokaínu (Mattei a kol.,2012). Počet prípadov sa v európskych krajinách medzi sebou líši (Salomé a kol.,2023). Prípady s vrozením syfilisom sa každoročne zvyšuje o viac ako 600 000 prípadov (Trinh a kol.,2019).

Ide o veľmi nebezpečnú infekciu, ktorá v prípade ak sa nelieči, až v 40 % prípadov dochádza k nepriaznivým dôsledkom. Spôsobuje úmrtie novorodenca, vedie k potratu, narodenie mŕtveho dieťaťa, či sa narodí dieťa s vrozeným syfilisom (Lafond a kol.,2006; Gilmour a kol., 2023; Trinh a kol.,2019; Peeling a kol., 2017).

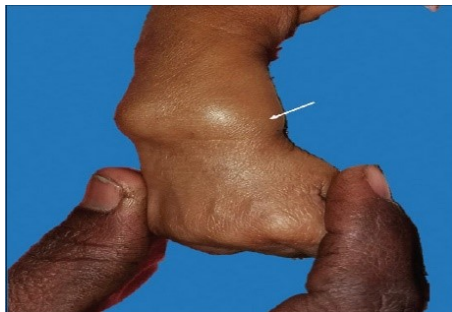
Vrodený syfilis má dve formy, v ktorých prebieha. Prvé štádium- skoré, sa objaví do dvoch rokov života. Jeho typické príznaky je smrkanie s prínosom krvi, vyrážky na pokožke podobne ako u dospelého jedinca, neurologické problémy, obrna, žltacka, anémia. Neskoré štádium nastáva po dvoch rokoch života.

Je spojené deformáciou zubov, hluchotou, dochádza k poškodeniu podnebia úst, znetvorenie lebky, či rozvoju neurosyfilisu (Lafond a kol.,2006; French,2007; Mattei a kol., 2012). Prevencia pred vrodeným syfilis sa dá zvýšiť prenatálnym skríningom a správnu liečbou počas tehotenstva, čo umožňuje predísť vzniku negatívnych následkov pri neliečení (Gilmour a kol., 2023; French,2007; Trinh a kol.,2019; Lafond a kol.,2006). WHO odporúča tento skríning opakovať (Trinh a kol.,2019). Štúdie ukazujú, že tieto metódy majú vo väčšine krajín vysokú účinnosť (Peeling a kol.,2017).

1.6.1 Kauzalistika

Dvojmesačný chlapec mal kožné lézie skoro dva mesiace. U matky, sa po celom objavili farebné škvrny na koži na celom tele, najmä na oboch dolných končatinách, chrbta. V slabinách sa našli lézie, ale bez akéhokoľvek poškodenia genitálií. Matka nepodstúpila žiadne predpôrodné vyšetrenia, operácie, či samovoľný potrat a neboli u nej nájdené žiadne klinické príznaky syfilisu. Otec pracuje ako predavač, u ktorého sa pred dvomi rokmi vyskytli príznaky syfilisu v genitáliách, ktoré po čase samovoľne zmizli. Otec mal v minulosti niekoľko sexuálnych partnerov. Obaja rodičia s dieťaťom boli testovaný na HIV, hepatitídu typu C a antigén na hepatitídu B s negatívnymi výsledkami. Z výsledkov krvi sa zistila mikrocytárna hypochrómna anémia a hemoglobín dosahoval veľmi nízke hodnoty. Ďalšími vyšetreniami röntgen hrudníka a mozgovo-miechového moku, kde oba dosiahli negatívnych výsledkov. Ultrazvukom brucha, sa zistilo zväčšenie pečene a sleziny.

Vyhodnotenie: Dieťaťu bolo podávaný penicilín 50 000 IU/kg 8 hodín počas 7 dní a 12 hodín počas 3 dní v injekčnej forme. Rodičom sa podala jednorazová liečba penicilínom v podobe injekcií (Narang a kol., 2023).



Obrázok 11-Kožné nálezy na zápästí dieťaťa (upravené), (prevzatý z: Narang a kol.,2023)

1.7 Iné formy syfilisu

Neurosyfilis, očný a ušný syfilis vznikajú v akomkoľvek štádiu syfilisu. Ochorenie očí alebo sluchu je často spojené so vznikom nervového poškodenia, čo môže spôsobiť trvalé poškodenie týchto orgánov (Jones-Vandereest,2022; Tsan a kol.,2021).

1.7.1 Očný syfilis

Očné postihnutie sa môže vyskytnúť v akomkoľvek štádiu syfilisu a postihnúť akúkoľvek časť oka. Očné príznaky pri syfilise sa vyskytujú okolo 2,7 % prípadov. Hlavným prejavom očného syfilisu je zápal rôznych vaskulárnych štruktúr oka. Pacient môže pociťovať zhoršené videnie a začervenanie očí. Prípadne sa niekedy vyskytne zápal sietnice. Diagnostikuje sa najčastejšie pomocou sérologických testov. Ak sa syfilis nelieči, často spôsobuje dlhodobé poškodenie zraku (Jones-Vanderleest,2022; Tsan a kol.,2021; Jahnke a kol., 2021)

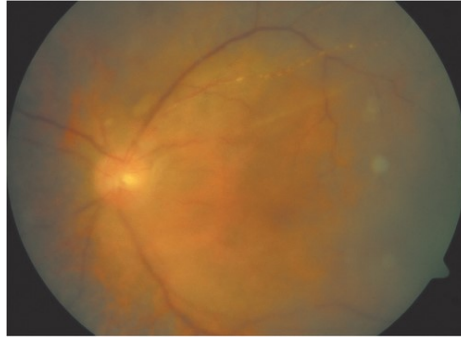
1.7.1.1 Kauzalistika očného syfilisu

Pacient 1-Muž, 53 rokov, príznaky: porucha videnia, znížená ostrosť

Diagnostika: zápal vaskulárnych štruktúr oka odhalil infekciu spôsobenú *T. pallidum*, pacient mal rôzne tvrdé nebolestivé vredy v oblasti penisu, vyrážku na trupe a viac pigmentov na dlani.

Liečba: Pacientovi bola podaná jednorazová liečba vo forme cefriaxónu a prednizolónu. Následne počas dvoch týždňoch mu bol podávaný benzylopenicilín ráno, na obed a večer.

Výsledok: Po 2-3 týždňoch došlo k ústupu príznakov syfilisu na tele a na očiach (Jahnke a kol., 2021).



Obrázok 12- *Očný syfilis u muža (upravený), (prevzatý z: Jahnke a kol., 2021)*

1.7.2 Ušný syfilis

Ušný syfilis je najmenej známa forma tohto ochorenia. Tento typ syfilisu je ľahko zameniteľný s iným ušným ochorením. Pri sluchovom syfilise dochádza k strate sluchu, často spojené so závratmi. Pacient môže ohluchnúť na jedno alebo na obe uši. Baktéria spôsobí zápal v strednom uchu a prechádza až do vestibulárneho aparátu, čo spôsobí stratu sluchu (Jones-Vanderleest;2022; Ramchandani a kol.,2020).

2. Laboratórna diagnostika

Diagnostika syfilisu je veľmi náročná. Je to spôsobené tým, že tento mikroorganizmus nie je ľahko kultivovateľný. Medzi hlavné metódy sú sérologické testy (Satyaputra a kol.,2021; Tuddenham a kol.,2020). Diagnostika závisí hlavne na štádiu syfilisu (Peeling a kol,2017; Ghanem,2010).

Diagnostika vrodeneho syfilisu

Najčastejšou metódou pre jeho stanovenia sú netreponémové testy, pri ktorých sa súčasne vyšetrujú protilátky pomocou VDRL a RPR testov zo séra matky a novorodenca (Satyaputra a kol.,2021; Peeling a kol.,2017; Genc,2000). Treponémové testy sa v tom prípade nemôžu používať, pretože obsahujú IgG protilátky od matky. Vhodnými vzorkami na testovanie sú krv, plodová voda, mozgo-miechový mok, či kúsok placenty (Satyaputra a kol.,2021).

Diagnostika neurosyfilisu

Jeho diagnostika je veľmi náročná, pretože žiaden test nie je dostatočne špecifický. Najčastejšie sa hodnotí pomocou VDRL, prípadne RPR (Tuddenham a kol.,2020; Peeling a kol., 2017; Satyaputra a kol.,2021). Na stanovenie sa v minulosti používal predchodca VDRL a RPR tzv. Wassermannov test, ktorý poskytoval komplexné výsledky (Ghanem,2010).

2.1 Metódy nepriameho dôkazu

2.1.1 Sérologické testy

Táto metóda patrí medzi najvýznamnejšie a najbežnejšie používané na diagnostiku syfilisu (Morshed a kol.2015; Peeling a kol.,2017). Tieto testy sa delia na dva typy - netreponémové (NTT) a treponémové (TTN). Ich citlivosť závisí najmä na štádiu syfilisu pacienta. Využívajú sa hlavne na skríning, diagnostiku a monitorovanie priebehu syfilisu (Tuddenham a kol,2020; Satyaputra a kol.,2021; Ghanem,2010; Morshed a kol.,2015). Rozdiel medzi týmito testami spočíva v druhu reakcie, pri ktorej sa merajú protilátky (Stamm, 2016).

V roku 1982 Svetová zdravotnícka organizácia odporučila používať kombináciu oboch typov testov. Dnes sa pri vyšetrení používajú oba testy po sebe. Fungujú na dvoch algoritmoch - tradičný a reverzný. U reverzného algoritmu sa najskôr vykoná test TTN a potom NTT. Skríning sa následne uskutočňuje pomocou EIA, alebo CLIA. Pri tradičnom algoritme je to naopak. (Morshed a kol.,2015, Stamm, 2016; Peeling a kol., 2017).

2.1.1.1 Netreponémové testy

Netreponémové testy (NTT) slúžia na monitorovanie liečby, priebehu choroby a na detekciu protilátok triedy IgM a IgG. Ich princípom je reakcia komplexného antigénu s imunoglobulínmi. Medzi tieto antigény patrí napríklad kardiolipín a lecítín, ktoré pochádzajú najčastejšie z postihnutých buniek (Morshed a kol.2015; Tuddenham a kol,2020; Janier a kol., 2021). Po tejto reakcii sa následne meria hladina týchto imunoglobulínov (Peeling a kol.,2017; Morshed a kol.2015).

Medzi netreponémové testy sa radí napríklad VDRL, RPR (rýchly plazmatický test), TRUST (test toluidínovej červene), čiUSR (test nezohriateho sérového reagínu) (Janier a kol., 2021; Stamm, 2016; Morshed a kol.2015). Vykonávajú sa iba v neriedenom sére, prípadne v mozgovo-miechovom moku pri diagnostike neurosyfilisu (Peeling a kol.,2017; Tuddenham a kol,2020). Ich výhodou je, že sú rýchle, jednoduché a lacné (Janier a kol., 2021; Stamm, 2016). Nevýhodou týchto testov je nedostatočná citlivosť k primárnemu a terciárnemu štádiu syfilisu a často vykazujú falošnú pozitivitu, spôsobenú inými ochoreniami, ako je napríklad horúčka, hepatitída C, tuberkulóza, očkovanie, či tehotenstvo (Morshed a kol.2015; Stamm, 2016).

VDRL

Prvým typom netreponémových testov je VDRL. Pomocou neho sa analyzuje *Treponema pallidum*, konkrétne sa detekuje protilátka proti suspenzii antigénu v sére, alebo v plazme. Tento prípravok musí byť vždy čerstvý, ktorý je zložený z troch látok ako kardiolipín, lecitín a cholesterol (Morshed a kol.2015; Satyaputra a kol.,2021; Peeling a kol.,2017; Satyaputra a kol.,2021). Ako jediný sa môže použiť na diagnostiku neurosyfilisu z cerebrospinálneho moku (Morshed a kol.2015; Peeling a kol.,2017; Ratnam, 2005). Tým, že je tento test lacný a jednoduchý, patrí medzi najčastejšie používané (Peeling a kol.,2017; Morshed a kol.2015). Jeho citlivosť a špecifita je závislá od štádia syfilisu, preto ich hodnoty sú nižšie ako u iných testov (Ratnam, 2005; Peeling a kol.,2017). Nepoužíva plnú krv a je nutné použiť centrifugáciu (Peeling a kol.,2017).

RPR

Ďalším testom je plazmatický reagínový test (RPR), ktorý sa podobne ako u VDRL vykonáva v sére, alebo v plazme (Morshed a kol.2015; Peeling a kol., 2017). U tohto testu sa používajú uhlíkové častice, na ktorých je naviazaný antigén. Antigén je zložený z troch látok, ktoré sú podobné tým vo VDRL teste a pomocou nich sa vyhodnocuje sérum. Ak je pozitívna reakcia, dochádza k zhlukovaniu častíc a tá je viditeľná voľným okom (Peeling a kol., 2017; Satyaputra a kol.,2021; Morshed a kol.2015). Podobne ako VDRL je lacný a jednoduchý, ale tiež nemôže využiť plnú krv a je potrebná centrifugácia (Peeling a kol., 2017).

USR a TRUST

USR test je o obdobou RPR testu. Princíp testu je taký, že keď sa k stabilizovanému antigénu pridajú látky ako titračné činidlo EDTA a chlorid sodný. Tieto tri látky spolu zreagujú a reakcia prebieha v plazme, alebo v sére, ktoré nie je vopred vyhriate (Morshed a kol.2015; Ratnam, 2005). TRUST test má istú podobnosť s RPR, ale neobsahuje drevené uhlie, ale častice z toluidínovej červenej. Má rovnakú špecifickosť ako RPR test, ale líši sa vyššou špecifickosťou (Morshed a kol.2015; Satyaputra a kol.,2021).

2.1.1.2 Treponémové testy (TTN)

Treponémové testy sú testy, pomocou ktorých sa potvrdzuje prítomnosť treponémy v tele a vznik infekcie. Najčastejšie sa detekuje IgG protilátky, prípadne IgM zo séra proti antigénu spirochéty *T. pallidum*. (Satyaputra a kol.,2021; Morshed a kol.2015). Princíp teda spočíva v reakcii imunoglobulínov s protilátkami treponémy. Sú to oveľa zložitejšie a drahšie testy (Stamm, 2016; Peeling a kol.,2017).

Medzi treponémové testy patrí: TPHA (hemaglutinačný test), test na aglutináciu častíc (TPPA), mikrohemaglutinačný test, FTA-ABS test, EIA, ELISA, CLIA, imunoglobulínový test IgG a IgM, POC testy (Morshed a kol.2015; Peeling a kol.,2017; Janier a kol., 2021). Tieto TTN testy sa vyznačujú vysokou citlivosťou a špecifitou pre rôzne štádia syfilisu. Nevýhodou je, že nie sú schopné rozlíšiť pacienta s prekonanou, alebo liečenou infekciou oproti treponémovým testom, preto sa nemôžu používať na monitorovanie liečby (Stamm, 2016; Peeling a kol.,2017; Satyaputra a kol.,2021).

Enzýmová imunoanalýza (EIA)

Tento test sa bežne používa na automatický skrining, detekciu IgM protilátok u vrodeného syfilisu, či detekciu IgG. Používajú sa u toho rekombinantné treponémové antigény ako je Tp15, Tp17 či Tp47 na detekovanie spomínaných imunoglobulínov (Satyaputra a kol.,2021; Ratnam,2005). EIA sa vykonáva v sére a má vysokú špecifitu a citlivosť, ale nie je dost' citlivá, aby rozlíšila štádium syfilisu (Peeling a kol.,2017).

Ďalšou podobne založenou metódou je chemiluminiscenčná imunoanalýza (CLIA). Táto metóda sa tiež vykonáva v sére a vyznačuje sa vysokou citlivosťou a špecifickosťou (Satyaputra a kol.,2021; Peeling a kol.,2017). Nevýhodou u oboch testov je, že patria k pomerne drahým testom (Peeling a kol., 2017; Satyaputra a kol.,2021; Janier a kol., 2021).

Imunoblotting

Imunoblotting, alebo inak nazývaný Western-blot, patrí medzi najbežnejšie metódy molekulárnej biológie. Slúži na potvrdenie, pri nedostatočných výsledkov iných testov. Pomocou gélovej elektroforézy sa proteíny rozdeľujú podľa veľkosti. Má vysokú špecifickosť. Detekuje protilátky IgG a IgM proti antigénom na povrchu *T. pallidum*. Medzi najčastejšie detekovanými hlavnými antigénmi sú TpN15, TpN17, TpN44, TpN47. Inkubuje sa počas noci (Sule a kol.,2023; Satyaputra a kol.,2021).

TPPA (aglutinačný test)

Tento test na zhlukovanie nahradil staršie testy, oproti ktorým má vysokú špecifickosť a citlivosť, ktorá závisí hlavne od typu štádia. Je omnoho jednoduchší, lacný a má širokú dostupnosť (Satyaputra a kol.,2021; Peeling a kol.,2017; Janier a kol.,2021). Test sa vykonáva v sére, alebo plazme (Peeling a kol.,2017).

Princípom tohto testu je reakcia želatínových častíc s antigénom treponémy, v titre so špecifickými protilátkami. Celý proces prebieha v mikrotitračnej doštičke, kde dochádza k aglutinácií. Výsledky sú viditeľné voľným okom. Ak bude výsledok testu pozitívny, znamená, že sa infekcia potvrdila (Satyaputra a kol.,2021; Morshed a kol.2015; Ratnam, 2005). TPHA a MHA-TP (mikroaglutinačný test) sú podobné TPPA testu, ale v porovnaní s ním sú menej dostupné. U TPHA testu sa miesto želatínových častíc používajú erytrocyty (Peeling a kol., 2017; Morshed a kol. 2015).

FTA-ABS test

Ide o test s detekciou protilátok IgG, alebo IgM. Najčastejšie sa vykonáva v plazme, či sére. Princíp pozostáva z toho, že sa na sklíčko dávajú fixované treponémy spolu so sérom. Mikroorganizmus je označený pomocou fluorescenčného anti-human imunoglobulínu. Jeho citlivosť a špecifita je veľmi vysoká. V porovnaní s ostatnými testami je náročný a drahý (Satyaputra a kol.,2021; Morshed a kol.2015; Peeling a kol.,2017; Janier a kol., 2021).

Prietoková imunoanalýza je podobná metóde EIA, kde je protilátka zachytávaná polystyrénovými guľôčkami, ktorými sa detegujú treponémové protilátky IgG a IgM proti antigénom Tp15, Tp17 a Tp47. Umožňuje detekciu viacerých látok v jednej skúmavke. Na označenie protilátky sa používa fluorescenčne značená látka a následne sa vyžiarené žiarenie meria prietokovým cytometrom (Satyaputra a kol.,2021; Binnicker a kol. 2010).

Testovanie antitreponemálnych imunoglobulínov IgM

Po vzniku infekcie ako prvé protilátky vznikajú imunoglobulíny IgM. A tie sú merané pomocou imunoblottingu, EIA, či FTA-ABS. Využíva najčastejšie pri diagnostike vrodeného syfilisu. Ich hodnoty sú zvýšené najmä u detí a dospelých (Satyaputra a kol.,2021; Osbak a kol.,2020).

POC TEST

Tieto testy majú vysokú špecifickosť, sú lacné, presné a rýchle. Výsledok poskytujú už do 15 minút. Sú schopné identifikovať treponémové protilátky. Často sú založené na imunochromatografických prúžkoch (ICS), ktoré sa hodnotia pri reakcii antigén-protilátka. Výsledok sa udáva ako farebná čiara na membráne (Adamson a kol., 2020; Marks a kol., 2017). Bežne využívajú na skrining a liečbu hlavne v rozvojových krajinách. Pri týchto testoch sa používajú vzorky plnej krvi a pri pozitívnom výsledku sa dokazuje prítomnosť infekcie (Peeling a kol., 2017; Janier a kol., 2020; Morshed a kol., 2015).

2.1 Metódy priameho dôkazu

Medzi tieto metódy radíme amplifikácie nukleových kyselín, PCR testovanie, mikroskopia v tmavom poli, priama fluorescencia protilátok, imunohistopatológia (Satyaputra a kol., 2021).

NATT testy

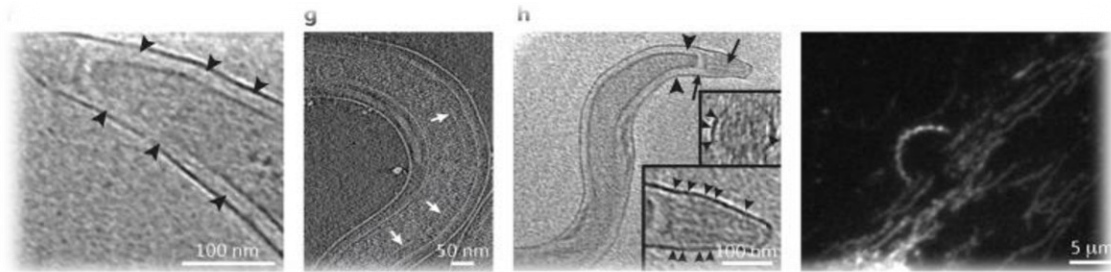
Medzi tieto testy zaradzujeme hybridizáciu, amplifikáciu nukleových kyselín, PCR metódu, Nested PCR a PCR s reverznou transkriptázou. Takýmito metódami sa testuje tpp 47 a gén pre DNA polymerázu. PCR metóda je jednou z najčastejšie používaná pri testovaní vrodeného syfilisu, relapsu, alebo sa tiež môže použiť pri diagnostike neurosyfilisu v mozgovo-miechovom moku. PCR testy sú schopné rozlíšiť pomocou génového sekvenovania rôzne poddruhy treponémy. Má vysokú špecifitu, ale jej citlivosť závisí od štádia syfilisu (Satyaputra a kol., 2021; Stamm, 2016; Peeling a kol., 2017).

Mikroskopia

Patrí medzi ďalšiu významnú metódu, ktorá sa zaviedla už v 19. storočí. V súčasnosti je už málo využívaná a je nahradená citlivejšími metódami (Satyaputra a kol., 2021; Peeling a kol., 2017; Janier a kol., 2021). Jedným z dôvodov, prečo sa tak často nevyužíva je, že nie je dostupná v každej krajine (Stamm, 2016).

Ako vzorky sa často používajú mokré nátery z lézií, ktoré ale nesmú pochádzať z úst kvôli podobnosti s orálnymi spirochétami. Tým, že sa *T. pallidum* nedá naočkovať na pevný agar, sa na jej stanovenie používa Helberova komôrka. Tá je zložená zo sklíčka s mriežkou, na ktoré sa kvapne bunečná suspenzia a prikryje sa sklíčkom (Satyaputra a kol., 2021; Edmondson a kol., 2021). Následne sa počítajú bunky. Hodnotia sa na základe svojej pohyblivosti, čím pohyblivejšie sú mikroorganizmy, tým je kultúra životaschopnejšia.

Na obraze sú potom viditeľné pohyby spôsobené Bowmanovým pohybom spirochéty v tvare vln (Satyaputra a kol.,2021; Edmondson a kol.,2021; Edmondson,2018). Na samotné mikroskopovanie sa používa mikroskopia vo fázovom kontraste a temnom poli. Doporučené zväčšenie objektívu je 40x a okuláru 15x (Edmondson a kol.,2021; Lafond a kol.,2006).



Obrázok 13: Morfológia *T.pallidum* v elektrónovom mikroskopi, (prevzatý z : Radolf a kol., 2016)

Priama fluorescencia

Test sa používa na detekciu antigénov spirochéty, pomocou monoklonálnych alebo polyklonálnych protilátok, s ktorou sa nechajú inkubovať. Tieto protilátky sú značené chemickou látkou nazývanou flouresceín-izotiokyanát, ktorý je síce špecifický k treponémam, ale nie je schopný rozlíšiť jednotlivé kmene *T.pallidum* (Satyaputra a kol.,2021; Ratnam, 2005).

3. Liečba syfilitidy

3.1 Liečba

Proti ochoreniu syfilisu zatiaľ nebola vyvinutá žiadna vakcína a preto je dôležité dbať na jeho včasnú liečbu. Testovanie tohto kmeňa a objavenie správnej liečby syfilisu bola veľmi náročná. V minulosti sa uskutočnili rôzne pokusy o nájdenie účinnej liečby. V 18. storočí sa všetky pohlavné choroby liečili pomocou ortuti, ktorá sa podávala vo forme mastičiek, injekcií, alebo sa pridávala do kúpeľa. V roku 1910 bol vytvorený prípravok zo zlúčenín arzenu, ktorý pôsobil toxicky na treponému. Až v roku 1943 Mahoney spolu so svojimi spolupracovníkmi, prvý-krát použil na liečbu syfilisu u pacienta penicilín a prípad skončil úspešným vyliečením (Ratmann,2005; Peeling a kol.,2016; Stamm,2016; Sandvik a kol.,2016).

Moderná terapia syfilisu je postavená na liečbe prostredníctvom penicilínu. Od roku 2015 podľa nariadení CDC pre liečbu pohlavne prenosných chorôb sa penicilín vpichuje priamo do svalov (Stamm,2016; Peeling a kol.,2017; Hernández a kol.,2013). Penicilín funguje na princípe viazania treponémových proteínov, čím zasahuje do tvorby bunkových stien a zabíja baktérie (Lafond a kol.,2006). Veľkosť dávky a dĺžka podania je závislá od štádia syfilisu (Stamm, 2015).

V prípade, ak je pacient alergický na penicilín sa ako alternatíva používa doxycyklín, tetracyklín, alebo ceftriaxón (Lafond a kol., 2006; Peeling a kol., 2017). Doxycyklín sa podáva 100 mg, dva-krát denne po dobu 14 dní, tetracyklín- 500 mg, štyri-krát denne a ceftriaxón sa podáva 1g denne počas 10 až 14 dní (Stamm,2016; Hernández a kol.,2013; Stamm,2015). Použitie azitromycínu pri liečbe syfilisu sa využíva iba v prípade, ak ostatné varianty nie sú k dispozícii. Aplikuje sa jednorazovo v množstve 2g a väčšinou spôsobuje vedľajšie účinky v gastrointestinálnom trakte. Nesmie byť použitý v prípade tehotných žien, pri vrodennom syfilise a u pacientov s HIV (Stamm,2015; Clement a kol.,2014; Stamm,2016). Náhrada penicilínu u tehotných žien je veľmi obtiažná. Makrolidy ako je azitromycín a erytromycín patria medzi bakteriostatické látky, ktoré zastavujú syntézu a nie sú schopné prechádzať cez placentu. Ďalšie antibiotiká, ktoré sa nesmú používať u tehotných žien je tetracyklín a doxycyklín. V tehotenstve kvôli nevhodnosti týchto antibiotík, sa odporúča znížiť precitlivosť organizmu a následne aplikovať penicilínovú terapiu (Lafond a kol., 2006; Hernández a kol.,2013; Stamm,2015; Peeling a kol.,2017).

3.2 Rezistencia *Treponema pallidum* na antibiotiká

Niektoré kmene *T. pallidum* sú rezistentné voči antibiotikám ako sú napríklad makrolidy. Prvá rezistencia na azitromycín bola objavená v roku 2002 v San Franciscu, u ktorej sa zistila zmutovanie rRNA. Táto mutácia spôsobuje, že makrolid nie je schopný sa naviazať na baktériu (Lafond a kol.,2006; Katz a kol.,2008; Peeling a kol.,2017; Stamm,2016). Obmedzenie účinku vedie k rezistencii a následnému zlyhaniu liečby (Clement a kol.,2014). Štúdie poukazujú na výskyt rezistentných kmeňov treponémy zaznamenaných Spojených štátov Amerických, Európe a Číne (Peeling a kol.,2017).

ZÁVER

V tejto bakalárskej práci som poskytla podrobný pohľad na ochorenie syfilisu. V práci som zahrnula historický vývoj, ako sa syfilis preniesol do Európy, spôsob jeho prenosu, popis patogénu *T.pallidum*, ktorá vyvoláva toto ochorenie. Zvláštnu pozornosť som venovala jednotlivým štádiám syfilisu, doplnených o konkrétne prípady pacientov a náročnosti kultivácie tohto kmeňa v laboratóriu. Ďalej som popísala epidemiologický výskyt vo svete so špecifickým zameraním na Slovenskú a Českú republiku, kde počet prípadov každý rok stúpa. Venovala som sa možnostiam diagnostiky syfilisu, ktorá zahrňuje hlavne sérologické testy a rôznym terapeutickým prístupom, vrátane problematiky rezistencie baktérie voči niektorým antibiotikám. Dôležitým bodom pri ochorení syfilisu je najmä prevencia, včasná diagnostika a okamžitá liečba tohto ochorenia.

POUŽITÁ LITERATÚRA

AAL HAMAD, Aya; AL HADHRAMI, Zeyana; AL LAWATI, Ali; AL BUSAIDI, Ibrahim a MAHMOOD, Saja. Syphilis-Related Nephropathy: A Rare Manifestation of a Re-emerging Disease. [online] 2023. [cit. 2024-02-15].

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10771031/>

ADAMSON, Paul C., Michael J. LOEFFELHOLZ a Jeffrey D. KLAUSNER. Point-of-Care Testing for Sexually Transmitted Infections: A Review of Recent Developments. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [online]. 2020, 2020-11-01, **144**(11), 1344-1351 [cit. 2024-06-26]. ISSN 1543-2165.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7606737/>

ANGERER, Markus, Felix LÜBBERSMEYER, Raphael GÜBITZ, Christian WÜLFING a Klaus-Peter DIECKMANN. Tertiary Syphilitic Gumma Mimicking Testicular Neoplasms. *Cureus* [online], 2023. [cit. 2024-02-13]. ISSN 2168-8184.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10085538/>

ASSELIN, C., N. EKINDI, A. CARIGNAN a P.O. RICHARD. Gummatous penile syphilis. *IDCases* [online]. 2019, **18** [cit. 2024-02-13]. ISSN 22142509.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685700/>

ÁVILA-NIETO, Carlos, Núria PEDREÑO-LÓPEZ, Oriol MITJÀ, Bonaventura CLOTET, Julià BLANCO a Jorge CARRILLO. Syphilis vaccine: challenges, controversies and opportunities. *Frontiers in Immunology* [online]. 2023, 2023-4-6, **14** [cit. 2024-06-16]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118025/>

BAUGHN, Robert E. a Daniel M. MUSER. Secondary Syphilitic Lesions. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2005, **18**(1), 205-216 [cit. 2024-2-12]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC544174/>

BEALE, Mathew A, Louise THORN, Michelle J COLE, et al. Genomic epidemiology of syphilis in England: a population-based study. *The Lancet Microbe* [online]. 2023, **4**(10), e770-e780 [cit. 2024-05-31]. ISSN 26665247.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10547597/>

BINNICKER, M. J.; JESPERSEN, D. J. a HARRING, J. A. Evaluation of Three Multiplex Flow Immunoassays Compared to an Enzyme Immunoassay for the Detection and Differentiation of IgG Class Antibodies to Herpes Simplex Virus Types 1 and 2. Online. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010, roč. 17, č. 2, s. 253-257. ISSN 1556-6811. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2815519/> [cit. 2024-06-21].

CENTERS FOR DISEASE, CONTROL AND PREVENTION. Public Health Image Library (PHIL), 996 [online], [cit. 2024-02-16].

Dostupné z: <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=2372>

CENTERS FOR DISEASE, CONTROL AND PREVENTION. Syphilis- clinical slides. Dostupné z : https://www.cdc.gov/sti/hcp/clinical-slides/#cdc_listing_intro-sti-clinical-slides

CLEMENT, Meredith E., N. Lance OKEKE a Charles B. HICKS. Treatment of Syphilis. *JAMA* [online]. 2014, 2014-11-12, **312**(18) [cit. 2024-06-23]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690208/>

DAS, Pankaj, GautamKumar SINGH, Devyani SAPRA, Peeyush BHATT a PrabhashankarS MISHRA. Moth-eaten alopecia: A clue to diagnosis of syphilis in a case of macular rash. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS* [online]. 2023, **44**(2) [cit. 2024-02-12]. ISSN 2589-0557.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10785119/>

DENG, Zixian, Qiyun LIU, Huadong LIU, Jie YUAN a Jianghua LI. Right sinus of Valsalva aneurysm rupture into the right ventricle in a rare cardiovascular case of syphilis. *Archives of*

Medical Science [online]. 2023, **19**(6), 1920-1922 [cit. 2024-02-13]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10696954/>

DÍAZ Lobo ED, Piña RI, Murujosa A, Pollán J. Sífilis: formas de presentación poco frecuentes [Syphilis: uncommon presentation forms]. *Medicina (B Aires)*. [online] 2023 [cit. 2024-02-08]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38117717/>

EDMONDSON, Diane G. a NORRIS, Steven J. In Vitro Cultivation of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum*. Online. *Current Protocols*. 2021, roč. 1, č. 2. ISSN 2691-1299. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/cpz1.44>. [cit. 2024-04-30].

EDMONDSON, Diane G., Bo HU, Steven J. NORRIS, Patricia A. ROSA, Alan BARBOUR, Sheila LUKEHART a Justin RADOLF. Long-Term In Vitro Culture of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *MBio* [online]. 2018, 2018-07-05, **9**(3), e01153-18 [cit. 2024-06-13]. ISSN 2161-2129.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020297/>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Congenital syphilis-annual Epidemiological Report [online], 2021.

Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-syphilis-annual-epidemiological-report-2021>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Syphilis-annual Epidemiological Report [online], 2022.

Dostupné z:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2022>

FALISOVÁ Anna, OZOROVSKÝ Vojtech. Venerické choroby na Slovensku v minulosti a efekt „akcie PN“. Online. *Historický časopis*. 2021, roč. 69, č. 1, s. 99-118. ISSN 2585-9099, [cit. 2024-06-04].

Dostupné z:

https://www.sav.sk/?lang=en&doc=journal-list&part=article_response_page&journal_article_no=25726

FIELDSTEEL, A. Howard, David L. COX a Randolph A. MOECKLI. Cultivation of Virulent *Treponema pallidum* in Tissue Culture. *Infection and Immunity* [online]. 1981, **32**(2), 908-915 [cit. 2024-06-13]. ISSN 0019-9567. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7019081/>

FRENCH, Patrick. Syphilis. *BMJ* [online]. 2007, 2007-01-18, **334**(7585), 143-147 [cit. 2024-06-16]. ISSN 0959-8138.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779891/>

GENC, M. Syphilis in pregnancy. *Sexually Transmitted Infections* [online]. **76**(2), 73-79 [cit. 2024-02-14]. ISSN 13684973. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10858706/>

GHANEM, Khalil G. REVIEW: Neurosyphilis. *CNS Neuroscience & Therapeutics* [online]. 2010, **16**(5) [cit. 2024-02-13]. ISSN 1755-5930.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6493817/>

GILMOUR, Leeyan S. a Tony WALLS. Congenital Syphilis: a Review of Global Epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2023, 2023-06-21, **36**(2), e00126-22 [cit. 2024-05-31]. ISSN 0893-8512.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10283482/>

GOH, B T. Syphilis in adults. Online. *Sexually Transmitted Infections*. 2005, roč. 81, č. 6, s. 448-452. ISSN 1368-4973. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16326843/>

GRZYBOWSKI, Andrzej a Katarzyna PAWLIKOWSKA-ŁAGÓD. Some lesser-known facts on the early history of syphilis in Europe. *Clinics in Dermatology* [online]. 2024, **42**(2), 128-133 [cit. 2024-05-29]. ISSN 0738081X.

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38142788/>

HARPER, Kristin N., Molly K. ZUCKERMAN, Megan L. HARPER, John D. KINGSTON a George J. ARMELAGOS. The origin and antiquity of syphilis revisited: An Appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. *American Journal of Physical Anthropology* [online]. 2011, **146**(S53), 99-133 [cit. 2024-05-29]. ISSN 0002-9483. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101689/>

HAYNES, Austin M., Kelika A. KONDA, Emily ROMEIS, et al. Evaluation of a minimal array of *Treponema pallidum* antigens as biomarkers for syphilis diagnosis, infection staging, and response to treatment. *Microbiology Spectrum* [online]. 2024, 2024-01-11, **12**(1), e03466-23 [cit. 2024-02-08]. ISSN 2165-0497.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10782976/>

HERNÁNDEZ, C., R. FÚNEZ, B. REPISO a M. FRIEYRO. Utilidad de la inmunohistoquímica con anticuerpos antitreponema en el diagnóstico de la sífilis. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [online]. 2013, **104**(10), 926-928 [cit. 2024-06-23]. ISSN 00017310. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245171/>

JAHNKE, Stephanie, Cord SUNDERKÖTTER, Danica LANGE, Ricarda WIENRICH a Burkhard KREFT. Ocular syphilis – a case series of four patients. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [online]. 2021, **19**(7), 987-991 [cit. 2024-02-26]. ISSN 1610-0379. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951294/>

JANIER, M., M. UNEMO, N. DUPIN, G.S. TIPLICA, M. POTOČNIK a R. PATEL. 2020 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [online]. 2021, **35**(3), 574-588 [cit. 2024-06-20]. ISSN 0926-9959.

Dostupné

z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16946?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR3AYvURDNrE9WTpcwk4VEGJshpsgqV2Y8HUAU8iGwzyrMybRsmV9DrwEFA_aemZmFrZWR1bW15MTZieXRlcw

JONES-Vanderleest JG. Neurosyphilis, Ocular Syphilis, and Ootosyphilis: Detection and Treatment. *Am Fam Physician. AIDS* [online]. 2022, [cit. 2024-02-15].

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35977144/>

KATZ, Kenneth A a Jeffrey D KLAUSNER. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Current Opinion in Infectious Diseases* [online]. 2008, **21**(1), 83-91 [cit. 2024-06-22]. ISSN 0951-7375. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18192791/>

KOJIMA, Noah a KLAUSNER, Jeffrey D. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. Online. *Current Epidemiology Reports*. 2018, roč. 5, č. 1, s. 24-38. ISSN 2196-2995. [cit. 2024-02-15]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089383/>

KUKLOVÁ Ivana, Kojanová M., Důra M., Zálesová H., Pánková R., Kreidlová M., Šmajš D., Vrbová E., Porovnávání hospitalizačních záznamů pacientů se syfilis z let 2007-2009 a 2017-2019; 2024; [cit. 2024-06-05].

Dostupné z:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-dermatologie/2021-3-13/porovnaní-hospitalizačních-záznamů-pacientů-se-syfilis-z-let-2007-2009-a-2017-2019-127930>

KUKLOVÁ, Ivana, Syfilis včera a dnes, 2012. Dostupné z: https://solen.cz/artkey/der-201203-0006_Syphilis_vcera_a_dnes.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dsyphilis%2B%26sfrom%3D0%26spage%3D30

LAFOND, Rebecca E. a Sheila A. LUKEHART. Biological Basis for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2006, **19**(1), 29-49 [cit. 2024-02-10]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1360276/>

LI, Xiangdong, Xue WANG, Zhiyuan WANG, Beibei DU, Cuiying MAO, Heyu MENG, Fanbo MENG a Ping YANG. Cardiovascular syphilis-associated acute myocardial infarction. *Medicine* [online]. 2021, **100**(7) [cit. 2024-06-19]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7899849/>

MARKS, Michael a David CW MABEY. The introduction of syphilis point of care tests in resource limited settings. *Expert Review of Molecular Diagnostics* [online]. 2017, 2017-04-03, **17**(4), 321-325 [cit. 2024-06-26]. ISSN 1473-7159.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846727/>

MATTEI Peter L, Beachkofsky Thomas M., Gilson Robert T., Wisco Oliver J., Syphilis: a reemerging infection; 12. September, 2012; Am J physician, 86: 433-440;

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963062/>

MEDICÍNSKE CENTRUM, Praha, dostupné z: <https://venerologie.cz/onemocneni/syphilis/>

MOON, Jungyoon, Da-Ae YU, Hyun-Sun YOON, Soyun CHO a Hyun-sun PARK. Syphilitic Gumma: A Rare Form of Cutaneous Tertiary Syphilis. *Annals of Dermatology* [online]. 2018, **30**(6) [cit. 2024-02-13]. ISSN 1013-9087.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992438/>

MORSHED, Muhammad G.; SINGH, Ameeta E. a PAPASIAN, C. J. Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. Online. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015, roč. 22, č. 2, s. 137-147. ISSN 1556-6811. [cit. 2024-05-03].

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308867/>.

NAQVI, Ahmad Abu Turab, Mohd SHAHBAAZ, Faizan AHMAD, Md. Imtaiyaz HASSAN a Elena PAPALEO. Identification of Functional Candidates amongst Hypothetical Proteins of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*. *PLOS ONE* [online]. 2015, 2015-4-20, **10**(4) [cit. 2024-05-31]. ISSN 1932-6203.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403809/>

NARANG, SanyaKamal, PratikshaKanubhai RATHWA a HiralA SHAH. A menace to fraternity: Early congenital syphilis – A rare case report. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS* [online]. 2023, **44**(2) [cit. 2024-02-14]. ISSN 2589-0557.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10785104/>

NÁRODNÉ CENTRUM ZDRAVOTNÍCKYCH INFORMÁCIÍ (NCZI-SK). Počet osôb so syfilisom na Slovensku vzrástol medziročne o 50% [online].

Dostupné z: <https://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/NCZI-Pocet-osob-so-syfilisom-na-Slovensku-vzrastol-medzirocne-o-vyse-50.aspx>

NÁRODNÉ CENTRUM ZDRAVOTNÍCKYCH INFORMÁCIÍ (NCZI-SK). Pohlavné choroby v Slovenskej republike, Tabuľkové publikačné výstupy za rok 2022 a 2018 [online].

Dostupné z: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Pohlavne_choroby/Pages/default.aspx

NEPAL, Sat Prasad, Takehiko NAKASATO, Takashi FUKAGAI, et al. Hard bilateral syphilitic testes with vasculitis: a case report and literature review. *BMC Urology* [online]. 2021, **21**(1) [cit. 2024-02-13]. ISSN 1471-2490.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8414464/>

NORRIS, S J. In vitro cultivation of *Treponema pallidum*: independent confirmation. *Infection and Immunity* [online]. 1982, **36**(1), 437-439 [cit. 2024-06-13]. ISSN 0019-9567.

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7042575/>

O'BYRNE, Patrick a Paul MACPHERSON. Syphilis. *BMJ* [online]. [cit. 2024-02-10]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598465/>

OSBAK, Kara K, Achilleas TSOUMANIS, Irith DE BAETSELIER, Marjan VAN ESBROEK, Hilde SMET, Chris R KENYON a Tania CRUCITTI. Role of IgM testing in the diagnosis and post-treatment follow-up of syphilis: a prospective cohort study. *BMJ Open* [online]. 2020, 2020-09-21, **10**(9) [cit. 2024-06-21]. ISSN 2044-6055.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507855/>

PEELING, Rosanna W., David MABEY, Mary L. KAMB, Xiang-Sheng CHEN, Justin D. RADOLF a Adele S. BENZAKEN. Syphilis. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2017, 2017-12-21, **3**(1) [cit. 2024-02-14]. ISSN 2056-676X.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809176/>

PEERMOHAMED, Shaqil, Siddharth KOGILWAIMATH a Stephen SANCHE. Neurosyphilis. *Canadian Medical Association Journal* [online]. 2020, 2020-07-19, **192**(29), E844-E844 [cit. 2024-02-13]. ISSN 0820-3946.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7828990/>

PHAN, Amber, Emily ROMEIS, Lauren TANTALO a Lorenzo GIACANI. In Vitro Transformation and Selection of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Current Protocols* [online]. 2022, 2(8) [cit. 2024-06-16]. ISSN 2691-1299.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9389596/>

PINHEIRO Pedro. Pictures:Syphilis- all stages, [online]. 2023, [cit. 2024-02-15].

Dostupné z: <https://www.mdsaude.com/en/infectious-disease/syphilis-pics/>

PORTERFIELD, Claire, David BRODELL, Lindsey DOLOHANTY a Glynis SCOTT. Primary Syphilis Presenting As a Chronic Lip Ulcer. *Cureus* [online],2020. [cit. 2024-06-16]. ISSN 2168-8184. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096073/>

PRATT, C. Herbert, Lloyd E. KING, Andrew G. MESSENGER, Angela M. CHRISTIANO a John P. SUNDBERG. Alopecia areata. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2017, 2017-12-21, 3(1) [cit. 2024-02-12]. ISSN 2056-676X.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573125/>

RADOLF, Justin D., Ranjit K. DEKA, Arvind ANAND, David ŠMAJS, Michael V. NORGDARD a X. Frank YANG. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nature Reviews Microbiology* [online]. 2016, 14(12), 744-759 [cit. 2024-02-12]. ISSN 1740-1526.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5106329/>

RAMCHANDANI, Meena S., Jamie R. LITVACK a Christina M. MARRA. Orosyphilis: A Review of the Literature. *Sexually Transmitted Diseases* [online]. 2020, 47(5), 296-300 [cit. 2024-02-26]. ISSN 1537-4521.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530448/>

RATNAM, Sam. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. Online. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2005, roč. 16, č. 1, s. 45-51. ISSN 1712-9532. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095002/>. [cit. 2024-05-11].

ROGORA Stefano. Alopecia areata, Loss of hair usually in patches, [online]. 2021, [cit. 2024-02-16]. Dostupné z: <https://www.blogcalvizie.it/en/alopecia-areata/>

ROMEIS, Emily, Lauren TANTALO, Nicole LIEBERMAN, Quynh PHUNG, Alex GRENINGER, Lorenzo GIACANI a George CHACONAS. Genetic engineering of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, the Syphilis Spirochete. *PLOS Pathogens* [online]. 2021, 2021-7-6, **17**(7) [cit. 2024-06-13]. ISSN 1553-7374.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8284648/>

ROTHSCHILD, B. M. History of Syphilis. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2005, 2005-05-15, **40**(10), 1454-1463 [cit. 2024-05-29]. ISSN 1058-4838.

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15844068/>

SALOMÈ, Serena, Maria Donata CAMBRIGLIA, Sara Maria SCARANO, et al. Congenital syphilis in the twenty-first century: an area-based study. *European Journal of Pediatrics* [online]. 2023, **182**(1), 41-51 [cit. 2024-06-19]. ISSN 1432-1076.

Dostupné z: doi:10.1007/s00431-022-04703-5

SANDVIK, Anniken a Anne Kveim LIE. Ubehandlet syfilis – fra Oslo til Tuskegee. *Tidsskrift for Den norske legeförening* [online]. 2016, **136**(23/24), 2010-2016 [cit. 2024-06-23]. ISSN 0029-2001. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004553/>

SATYAPUTRA, Ferris; HENDRY, Stephanie; BRADDICK, Maxwell; SIVABALAN, Pirathaban; NORTON, Robert et al. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. Online. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021, roč. 59, č. 10, s. e00100-21. ISSN 0095-1137.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8451404/> [cit. 2024-05-01].

STAMM, L. V. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. *Epidemiology and Infection* [online]. 2015, **143**(8), 1567-1574 [cit. 2024-06-23]. ISSN 0950-2688.

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358292/>

STAMM, Lola V. Syphilis: Re-emergence of an old foe. *Microbial Cell* [online]. 2016, 2016-09-05, **3**(9), 363-370 [cit. 2024-06-19]. ISSN 23112638.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354565/>

STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV, NZIP-CZ. Syfilis (příjice), [online].

Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1862-syfilis-prijice>

STONE, Caroline J., Lowell NICHOLSON, Scott R. FLORELL, Mazdak A. KHALIGHI a Bethany K.H. LEWIS. A case of secondary syphilis presenting like pemphigus with positive direct immunofluorescence. *JAAD Case Reports* [online]. 2023, [cit. 2024-02-15].

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37965191/>

SULE, Rasheed, Gabriela RIVERA a Aldrin V GOMES. Western Blotting (immunoblotting): History, Theory, Uses, Protocol and Problems. *BioTechniques* [online]. 2023, **75**(3), 99-114 [cit. 2024-06-21]. ISSN 0736-6205. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36971113/>

ŠMAJS, David, Steven J. NORRIS a George M. WEINSTOCK. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: Implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. *Infection, Genetics and Evolution* [online]. 2012, **12**(2), 191-202 [cit. 2024-05-31]. ISSN 15671348.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786143/>

Švecová a kol., Solen, 2016; [cit. 2024-06-04].

Dostupné z:

fcejkolobdcfbhkhajcflakmnhaff/pages/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fwww.solen.sk%2Fstorage%2Ffile%2Farticle%2Fa1a66da12778c938885aac4422c9cfd.pdf#pagemode=thumbs

TAMPA M., Sarbu I., Matei C., Benea V., Georgescu Srov. Brief history of syphilis. *J Med Life* [online]. 2014, [cit. 2024-04-29].

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956094/>

TANG, Tiansheng, Changjuan WU, Ziao WANG, Jun WEI, Dafa ZHANG a Weiyong SHENG. Treatment of syphilitic aortitis with coronary artery bypass grafting and “open” stent placement. *Journal of International Medical Research* [online]. 2023, **51**(10) [cit. 2024-02-13]. ISSN 0300-0605. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10590048/>

TATU, L. a J. BOGOUSSLAVSKY. Tabes dorsalis in the 19th century. The golden age of progressive locomotor ataxia. *Revue Neurologique* [online]. 2021, **177**(4), 376-384 [cit. 2024-02-14]. ISSN 00353787. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33455832/>

TEWARI, Satyendra a Nagaraja MOORTHY. Cardiovascular syphilis with coronary stenosis and aneurysm. *Indian Heart Journal* [online]. 2014, **66**(6), 735-736 [cit. 2024-06-19]. ISSN 00194832. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311004/>

TOGNOTTI, Eugenia. The Rise and Fall of Syphilis in Renaissance Europe. *Journal of Medical Humanities* [online]. 2009, **30**(2), 99-113 [cit. 2024-05-29]. ISSN 1041-3545. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19169798/>

TRINH, Thuy, Alexis F LEAL, Maeve B MELLO, Melanie M TAYLOR, Roxanne BARROW, Teodora E WI a Mary L KAMB. Syphilis management in pregnancy: a review of guideline recommendations from countries around the world. *Sexual and Reproductive Health Matters* [online]. 2019, 2019-01-01, **27**(1), 69-82 [cit. 2024-06-19]. ISSN 2641-0397.

Dostupné z:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7888020/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR3iHH9P9c8K8uufqXMoarWnRBRKeeRdHEwrmt9b60oZacBp9nZ9j_y6aXA_aem_ZmFrZWR1bW15MTZieXRlcw

TSAN, Grace L a Richard T CLAIBORNE. Ocular syphilis. *Clinical and Experimental Optometry* [online]. 2021, 2021-10-03, **104**(7), 756-759 [cit. 2024-06-21]. ISSN 0816-4622.

Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08164622.2021.1906848>

TSUBOI, Motoyuki, Jayne EVANS, Ella P DAVIES, et al. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000–20. *The Lancet Global Health* [online]. 2021, **9**(8), e1110-e1118 [cit. 2024-05-31]. ISSN 2214109X.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9150735/>

TUDDENHAM, Susan, Samantha S KATZ a Khalil G GHANEM. Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Nontreponemal Antibody Tests. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2020, 2020-07-01, **71**(Supplement_1), S21-S42 [cit. 2024-06-20]. ISSN 1058-4838.

Dostupné z:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312285/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR2jPyVwKIq1-B7Eg9fyWoVdd3KlofY7R3ppDD33FdXydH-D7Z9Yegtfulpo_aem_ZmFrZWR1bW15MTZieXRlcw

TUDOR Maria E., ABOUD Ahmad M., LESLIE Stephan W., GOSSMAN W.; Syphilis. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, [cit. 2024-05-29].

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521201/>

UEHARA, Hiroki, Masaki OKUYAMA, Yutaro OE, Takaki YOSHIMURA a Takahiro GUNJI. Tertiary Cardiovascular Syphilis, Including Aortic Regurgitation, Syphilitic Aortitis Complicated by Thrombus of the Ascending Aorta, and Coronary Artery Occlusion, Requiring Percutaneous Coronary Artery Intervention. *American Journal of Case Reports* [online]. 2023, **24** [cit. 2024-06-19]. ISSN 1941-5923.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10519639/>

Veľký prehľad pohlavných chorôb: Aké sú príznaky a liečba?

Dostupné z:

<https://www.medirex.sk/blog/velky-prehľad-pohlavných-chorob-ake-su-priznaky-liečba>

VLČEK Emanuel, Syphilis v Čechách, časopis Vesmír, 1996, [cit. 2024-06-05].

Dostupné z:

<https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/1996/cislo-2/syphilis-cechach.html?fbclid=IwAR273yeJTWUpDH9QkEXDXMeSIEEbg6nLZZ3fH6WN6qr3pGt0J7ITek-fMD0>

WEINSTOCK, George M., John M. HARDHAM, Michael P. MCLEOD, Erica J. SODERGREN a Steven J. NORRIS. The genome of *Treponema pallidum*: new light on the agent of syphilis. *FEMS Microbiology Reviews* [online]. 1998, 1998-10-01, **22**(4), 323-332 [cit. 2024-05-31]. ISSN 1574-6976.

Dostupné z: <https://academic.oup.com/femsre/article/22/4/323/593502?login=false>

World Health Organization (WHO), Syphilis [online], 2024.

Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis>

XIA, Lin, Zhonglu YANG, Yu LIU, Yuguang GE, Lu WANG a Hui JIANG. Total arch replacement via single upper hemisternotomy approach for aortic aneurysm in syphilis: Case report. *Medicine* [online]. 2024, **103**(6) [cit. 2024-02-12]. ISSN 0025-7974.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10860978/>

