4. Sposoby zakażenia i patomechanizm choroby

- ! W kile nabytej zakażenie następuje w wyniku kontaktu z aktywnymi zmianami chorobowymi obecnymi na skórze lub błonach śluzowych.
- ! Kiła wrodzona jest wynikiem transmisji wertykalnej.
- ! Zdolność ruchu jest bardzo ważnym czynnikiem inwazyjności krętka bladego.
- ! Po wniknięciu do organizmu zawsze dochodzi do rozsiewu bakterii.
- ! Rozsiew krętków odbywa się drogą naczyń krwionośnych i chłonnych.
- ! Krew jest jedynym zakaźnym płynem ustrojowym.
- ! Krętki mają wybitny tropizm do naczyń, powodując w każdym stadium choroby zarostowe zapalenie naczyń i przestrzeni okołonaczyniowej.
- ! Bakteria ma zdolność „unikania" systemu odpornościowego człowieka.
- ! Większość objawów wynika z zapalnej i destrukcyjnej odpowiedzi organizmu na zakażenie.

Jedynym rezerwuarem krętka bladego jest chory człowiek, a do zakażenia konieczny jest bezpośredni kontakt z bakterią. Ryzyko zakażenia kiłą w wyniku kontaktu z chorą osobą wynosi 10-60% (średnio 30%), a z progresją choroby to ryzyko maleje. Ważne jest to, że człowiek nie ma naturalnej odporności przeciwko krętkowi blademu.

Najczęściej do zakażenia dochodzi w czasie dowolnego kontaktu seksualnego z chorym na kiłę objawową. Kolejnym istotnym sposobem zakażenia jest transmisja wertykalna (przezłożyskowa) od chorej ciężarnej do płodu, powodująca kiłę wrodzoną. Pozostałe, pozaseksualne drogi zakażenia mają marginalne znaczenie. Zakażenie u pracowników laboratoryjnych, którzy mają kontakt z żywymi, patogennymi krętkami, jest incydentalne i wynika z braku stosowania odpowiednich procedur. Dawniej lekarze, a zwłaszcza dentyści, należeli do

grupy ryzyka pozaseksualnego zakażenia kiłą, teraz jest to niemal niespotykane ze względu na stosowanie rękawiczek ochronnych. Zakażenie drogą transfuzji krwi obecnie jest praktycznie niemożliwe. Krwiodawcy wysokiego ryzyka są wykluczani i zawsze wykonywane są przesiewowe testy serologiczne dawców. Osoby, u których stwierdzone są dodatnie wyniki testu przesiewowego (EIA), podlegają weryfikacji. W Polsce taka procedura przeprowadzana jest na zlecenie regionalnego centrum krwiodawstwa przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Wykonywane są badania weryfikacyjne Western Blot IgG i TPHA; jeśli wynik jest dodatni, taki krwiodawca jest dyskwalifikowany na stałe. Zakażenie pośrednie przez przedmioty lub ręczniki ze względu na wrażliwość bakterii na czynniki fizykalne jest praktycznie niemożliwe i należy traktować je jako anegdotę.

Sposoby zakażenia

1. Kiła nabyta przez kontakt seksualny
   - ➢ Mikrootarcia skóry i błon śluzowych są wrotami wniknięć bakterii.
   - ➢ Stosunek waginalny/analny/oralny z chorym stwarza ryzyko zakażenia nawet do 60%.

Ryzyko zakażenia kiłą w poszczególnych stadiach:
- Kiła pierwszego okresu → wysoce zakaźna.
- Kiła drugiego okresu → zakaźna.
- Kiła trzeciego okresu → niezakaźna mimo nasilonych objawów klinicznych u chorego.

WAŻNE
- ✓ Zakaźne są aktywne zmiany skórne lub śluzówkowe pierwszego i drugiego okresu kiły.
- ✓ Wydzielina gruczołów łzowych i ejakulat nie są czynnikiem zakaźnym.
- ✓ Po kontakcie z chorym na kiłę, maści z antybiotykami, mydło i środki dezynfekcyjne są wysoce nieskuteczne i nie ochronią przed możliwością zakażenia.
- ✓ Seks oralny jest istotnym sposobem zakażenia (uznano to już w 1940 r.).

2. Kiła wrodzona
   - ➢ Zakażenie wertykalne (*in utero*) w każdym stadium choroby matki; ryzyko zakażenia maleje progresywnie w późnej kile kobiety ciężarnej. Po 4 latach od zakażenia możliwość transmisji wertykalnej spada niemal do zera.

Ryzyko transmisji przezłożyskowej w poszczególnych stadiach kiły:
- Kiła pierwszego lub drugiego okresu → 60-100%.
- Kiła wczesna utajona → 40%.
- Kiła późna utajona → ok. 8%.

WAŻNE
- ✓ Nigdy nie ma wrzodzenia pierwotnego, ponieważ zakażenie jest krwiopochodne.
- ✓ Pokarm kobiecy nie jest czynnikiem zakaźnym.
- ✓ Zakażenie przy porodzie, jeśli matka ma aktywne zmiany skórne lub śluzówkowe, jest szczególną postacią kiły nabytej. Objaw pierwotny lokalizuje się na części przodującej noworodka: na czole, powiekach lub pośladkach.

3. Kiła nabyta na drodze pozaseksualnej przez bezpośredni kontakt z aktywnymi zmianami na skórze i/lub błonach śluzowych
   - ➢ Pocałunek z chorym we wczesnej kile objawowej.
   - ➢ Dzieci dzielące łóżko z dorosłym z objawową kiłą wczesną.
   - ➢ Dotykanie palcami zmian w pierwszym i drugim okresie kiły.

   WAŻNE
   - ✓ Objaw pierwotny pojawia się w miejscu bezpośredniego kontaktu i może być nietypowy.

4. Kiła nabyta drogą transfuzji krwi (*Transfusion Transmitted Infection* – TTI)
   - ➢ Kazuistyczne doniesienia.
   - ➢ Przy zakażeniu drogą transfuzji krwi (zakażenie krwiopochodne), brak pierwszego okresu kiły (*syphilis d'emblee* – zdekapitowana kiła); krętkowe testy stają się dodatnie po 2 tygodniach.

5. Kiła nabyta w wyniku bezpośredniej inokulacji (bardzo rzadko)
   - ➢ Kontakt z krwią chorego (materiał zakaźny) w okresie inkubacji i wczesnej kile.
   - ➢ Narkomani używający wspólnych igieł.

   WAŻNE
   - ✓ Objaw pierwotny w miejscu inokulacji/zakłucia.

6. Kiła nabyta po przeszczepieniach narządów (sytuacje kazuistyczne).
   - ➢ Zakażenie krwiopochodne.
   - ➢ Brak objawu pierwotnego.

WAŻNE

✓ Procedura kwalifikacji dawców narządów obejmuje przesiewowe testy serologiczne.

Patomechanizm choroby

Kiła nabyta przenoszona jest głównie przez kontakt seksualny. Ta forma zakażenia następuje typowo w okresie wczesnej kiły pierwszo- i drugorzędowej, kiedy obecne są zmiany skórne lub śluzówkowe. Do zakażenia dochodzi przez bezpośredni kontakt z aktywnymi zmianami na skórze lub błonie śluzowej, ponieważ w tych wykwitach obecne są żywe, patogenne krętki. Drobne uszkodzenia skóry i błony śluzowej, które często powstają podczas różnych form aktywności seksualnej, są miejscami bezpośredniej inokulacji krętków. Przez takie mikrouszkodzenia bakteria ruchem korkociągu przedostaje się do organizmu. Podczas naturalnego zakażenia inokulum to 500-1000 krętków, ale do rozwoju choroby wystarczy nawet 10 bakterii[1]. Krętki mają silny tropizm do naczyń, dodatkowo zawierają białka ułatwiające adhezję do komórek śródbłonka i macierzy zewnątrzkomórkowej. W procesie łączenia z komórkami gospodarza możliwy jest udział obecnej w organizmie gospodarza fibronektyny (dimerycznej glikoproteiny macierzy komórkowej). Interakcję z elementami macierzy zewnątrzkomórkowej gospodarza (*extracellular matrix* – ECM) ułatwiają integryny. Po przedostaniu się pod naskórek bakterie natychmiast (kilka minut) łączą się przez swoje ligandy powierzchniowe (adhezyny) z komórkami endotelium naczyń. Proces adhezji jest kluczowy i niezbędny do namnażania bakterii, następuje natychmiast po wniknięciu krętków do organizmu. Jednocześnie w ciągu kilku godzin dochodzi do rozsiewu bakterii drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych. Bakterie zajmując śródbłonek, inicjują stan zapalny prowadzący do zarostowego zapalenia naczyń (*endarteritis obliterans*), które jest później istotną przyczyną zmian martwiczych w tkankach. We wszystkich stadiach choroby zawsze dochodzi do zajęcia naczyń z zapaleniem błony wewnętrznej i przestrzeni okołonaczyniowej.

Zdolność ruchu jest podstawą inwazyjności krętków, a główną rolę w rozsiewie odgrywa białko Tp0751 (*pallilysin*). Żywe krętki mają możliwość przekraczania bariery naczyniowej i penetrowania przestrzeni międzykomórkowej.

---

1 ID_{50} wynosi 57 krętków; w badaniach laboratoryjnych wykazano, że jest to ilość krętków, która podana śródskórnie może wywołać chorobę u 50% badanych osobników.

Produkują hialuronidazę (proteazę degradującą lamininę i fibrynogen), indukują kolagenazę fibroblastów (MMP1) i dzięki swojemu „korkociągowemu" ruchowi wydostają się z naczyń, zajmując każdą tkankę. Migracja odbywa się od strony endotelium w kierunku tkanki łącznej okołonaczyniowej. Krętki mogą przemieszczać się w tkankach z prędkością do 19 μm/sek., a w środowisku o zwiększonej lepkości zwiększają natężenie ruchu rotacyjnego. Przy napotkanych przeszkodach mają zdolność do gwałtownej zmiany kierunku ruchu.

Kiła ma okres wylęgania, który jest wprost proporcjonalny do wielkości inokulum. W tym czasie krętki dzielą się przez poprzeczny podział co 30-33 godz. Objawy kliniczne pojawiają się, kiedy stężenie bakterii wynosi 10^7/mg tkanki. Krętki blade mają niską „rozpoznawalność", co pozwala na powtarzające się fazy namnażania bez aktywacji układu odpornościowego gospodarza. Wynika to z faktu, że w błonie zewnętrznej jest niewiele PAMPs[2], które dodatkowo mogą być blokowane przez fosfolipidy krętków oraz małą ilość prozapalnie działających lipopolisacharydów. Gęstość białek transbłonowych jest ekstremalnie niska, a lipoproteiny, które mogły by aktywować TLR-2[3] komórek dendrytycznych, w większości położone są poniżej błony zewnętrznej. Punktem zwrotnym obrony organizmu jest produkcja opsonin, które mają zdolność rozpoznania i niszczenia krętków. Ich pierwszym celem jest wspomniana wyżej proteina Tp0751 oraz TprK. W wyniku opsonizacji krętków odsłaniają się ligandy dostępne dla TLRs. Kolejnym elementem o silnej antygenowości i zdolności do długotrwałej stymulacji produkcji przeciwciał są peryplazmatyczne flagelle.

Indukcja limfocytów T odbywa się z udziałem ICAM-1, VCAM-1 i E-selektyny. Na tym etapie dochodzi do lokalnej prezentacji antygenów krętkowych T-limfocytom. Po ok. dwóch tygodniach jako pierwsze produkowane są przeciwciała IgM. Pod koniec czwartego tygodnia od momentu zakażenia tworzą się przeciwciała klasy IgG. Odpowiedź komórkowa powstaje po uogólnieniu się procesu w wyniku rozsiewu bakterii. Namnażające się w tkankach krętki indukują tworzenie nacieków zapalnych, składających się z makrofagów, komórek plazmatycznych i limfocytów. Aktywowane limfocyty ($CD4^+$ i $CD8^+$) produkują interferon gamma (IFN-γ), który zwiększa ilość makrofagów. Makrofagi mają

---

2 PAMPs (*Pathogens Associated Molecular Patterns* – Wzorce Molekularne Związane z Patogenami) są to najbardziej charakterystyczne struktury bakterii.

3 TLRs (*Toll-Like Receptors*) to transbłonowe receptory rozpoznające wzorce (*Pattern Recognitions Receptors* – PRR). Elementy krętków będące ligandami dla TLR: lipoproteiny dla TLR-2, flageliny dla TLR-5, DNA dla TLR-9.

zdolność rozpoznawania i niszczenia krętków, ale jednocześnie zwiększają ilość prozapalnych cytokin, co prowadzi do uszkodzenia tkanek gospodarza. Dotyczy to niemal wszystkich narządów, dlatego objawy kliniczne kiły są różnorodnie wyrażone. Opsonizacja krętków przebiega wolno i nie jest jasne, dlaczego bakterie są tak słabo niszczone przez przeciwciała.

Możliwe, że odpowiedź komórkowa (Th1) jest rozregulowana przez nieefektywną odpowiedź humoralną (Th2). Proces nieefektywnego oczyszczania tkanek z bakterii może również wynikać ze zwiększonej apoptozy limfocytów $CD4^+$ przez Fas-mediowaną ścieżkę. Jest prawdopodobne, że z tego powodu w kile drugiego okresu i wczesnej utajonej, mimo wysokiego poziomu przeciwciał, w tkankach jest dużo żywych krętków. W ostatnich latach metodą immunoznakowania ustalono, że populacja *T. pallidum* jest heterogenna. Składa się z subpopulacji wiążącej się z przeciwciałami, co powoduje, że tkanki są powoli oczyszczane z tych bakterii, ale jednocześnie proces zapalny jest podtrzymywany. Druga subpopulacja, która nie wiąże się z przeciwciałami, ponieważ nie jest przez nie nierozpoznawana, unika fagocytozy i namnaża się lokalnie, a następnie rozsiewa systemowo. Tą niejednorodnością populacji krętków można tłumaczyć paradoks oczyszczania tkanek z bakterii i jednoczesnego ich przetrwania w organizmie. Wynikiem tego zjawiska są utajone okresy choroby i możliwość wieloletniego przetrwania infekcji. Nie jest do końca wyjaśnione, gdzie ukrywają się krętki w fazach latencji. Możliwe, że są to miejsca słabo dostępne dla układu odpornościowego, jak mieszki włosowe, mięśnie przywłośne, włókna nerwowe, gęste włókna kolagenowe, ciecz wodnista oka czy kanały półkoliste ucha. Przebieg kliniczny kiły może być różny u każdego pacjenta i nie ma możliwości prognozy, jaki będzie. Definiowany jest interakcją między *Treponema pallidum* a odpowiedzią układu immunologicznego.