

Sifilis kao rizik transfuzijskog liječenja (Syphilis as Risk of Transfusion Treating)

Vesna Polanda Lasica, Dolores Martinović, Dubravka Lovrić, Đorđina Lenz
Opća bolnica Dubrovnik

Sažetak

Prenos zaraznih bolesti najveći je rizik transfuzijskog liječenja. Bakterijske, virusne i parazitarne bolesti mogu biti prenešene primjenom krvi, krvnih komponenti i derivata plazme. Složen sastav i biološko porijeklo krvi razlog su brojnih postranfuzijskih reakcija koje se opažaju u 1 do 3 % transfundiranih bolesnika. Uvođenjem opravdanih indikacija u transfuzijsko liječenje, selekcija davatelja krvi, strogi propisi skladištenja i testiranje svake doze krvi ili plazme na HbsAg (hepatitis B), anti HCV (hepatitis C), HIV1/2 Ag-At (AIDS) i sifilis samo su neke od mjera koje se poduzimaju u prevenciji posttransfuzijskih bolesti. Osjetljivost i specifičnost dijagnostičkih testova koji se koriste u serološkim analizama jako su važni za sigurnost transfuzijskog liječenja. Prikazani su rezultati trogodišnje primjene ID-PaGIA sifilis testa u testiranju davatelja krvi u Dubrovačko-neretvanskoj županiji. ID-PaGIA sifilis test je brz, jednostavan, sa 98,86% specifičnosti i 100% osjetljivosti. Optimalan je u serološkoj dijagnostici i prevenciji rizika sifilisa kao posttransfuzijske bolesti.

Cljučne riječi: sifilis, ID-PaGIA, specifičnost, osjetljivost, posttransfuzijska bolest

Abstract

The main risk of transfusion treating is the transmission of infectious diseases. Bacterial, viral and parasitic diseases can be transmitted by parenteral administration the blood and blood products. The main reason of posttransfusion reactions in 1-3% of the patients is complex biological structure of blood.

The justified introduction of transfusion treating, blood donor selection, storage regulations and testing every blood donation to HbsAg (hepatitis B) anti HCV (hepatitis C), HIV1/2 Ag-Ab (HIV) and syphilis are only some of prophylactic measures to prevent posttransfusion diseases. Sensitivity and specificity of laboratory serological tests which are used are very important in security of transfusion therapy. We report results of three year syphilis screening of blood donors in Dubrovnik-Neretva county by ID-PaGIA syphilis test. ID-PaGIA syphilis test is simple, fast with 98,86 specificity and 100% sensitivity is optimal in screening and preventing risk of syphilis as posttransfusion disease.

Key words: syphilis, ID-PaGIA, specificity, sensitivity, posttransfusion disease

Svaka transfuzija krvi, krvnih komponenti ili plazme može uzrokovati brojne posttransfuzijske reakcije i predstavlja rizik za primatelja zbog svog složenog sastava i biološkog porijekla. Isto tako mogu biti prenešeni i uzročnici zaraznih bolesti. Nepostojanje simptoma bolesti kod davatelja- ukoliko je u inkubaciji ili je nositelj bolesti i serološka mogućnost dokazivanja uzročnika ili njegovih biljega u dozi krvi značajno utječu na pojavu postranfuzijskih zaraznih bolesti.

Bakterije	Treponema pallidum Pseudomonas aeruginosa Yersinia enterocolitica Clebsiela Staphylococcus species Streptococcus species Eserichia coli Brucella abortus
Virusi	Hepatitis A,B,C HIV 1 / 2 HTLV 1 / 2 CMV EBV Parvo virus B19 West Nil virus HH-8 TTV-virus
Paraziti	Plasmodium malarie Babesia Toxoplasma gondi Microfilaria Leishmania Tripanosoma crusi
Prioni	CJD i varijante

Tablica 1. Uzročnici zaraznih bolesti koje je moguće prenijeti transfuzijom krvi i krvnih derivata

Sifilis ili lues je bolest koja se prva uvela kao obvezan test za davatelje krvi (VDRL -1950g.). Kroničnog je tijeka. Uzrokuje je spiroheta treponema pallidum prenosi se kontaktom, intrauterino i transfuzijama krvi. Od infekcije seksualnim putem do pojave prvih simptoma prođe do 21 dan. Na mjestu gdje je uzročnik ušao u organizam nastaje inicijalni ili primarni afekt koji može biti čist, kompliciran ili mješovito inficiran. Primarni afekt je granulom koji probija površinu kože uz otok najbližih a kasnije i ostalih limfnih čvorova. Traje 3-6 tjedana i prolazi bez tretmana. Dijagnoza je moguća iz materijala lezije dokazivanjem uzročnika imobilizacijom treponeme pallidum u tamnom polju mikroskopa ili fluorescentno. Ukoliko nije primjenjeno liječenje bolest prelazi u sekundarni stadij devet do deset sedmica od infekcije sa pojavom egzantema – roseola syphilitica – po trupu, flexornim stranama gornjih ekstremiteta te abdomenu. Ovaj stadij može trajati jednu do dvije godine. Osip se povuče a bolest prelazi u latenciju – lues latens – osoba je i dalje zarazna ali nema simptoma. U ovoj fazi bolest se ne prenosi seksualno. Bakterija je u organizmu i razara unutarne organe. Dokazuje se serološkim testovima. Kasni ili tercijarni sifilis nastaje kod neliječenih ili premalo liječenih osoba nakon više godina. To je faza destrukcije tkiva i dolazi do pojave demencije, atrofije n.opticusa, tabes dorsalis, tubero-ulcerosni sifilid, guma, mesaortitis syphilitica, ponekad i sa smrtnim ishodom.

Infekcija u trudnoći dovodi do gubitka trudnoće, preranog poroda ili kongenitalnog sifilisa. Zdravstveni problemi uzrokovani sifilisom kod odraslih vrlo su ozbiljni jer genitalne lezije mogu krvariti i prenijeti HIV infekciju.

WHO je izvjestio da regije sa najvećom stopom sifilisa imaju i najbrži porast HIV infekcija. U prošlosti ozbiljan zdravstveni problem bio je sifilis prenešen direktnim transfuzijama. Objavljena su 138 slučajeva iz 1941 g. (De Schryver and Meheus 1990). Od tada u razvijenom svijetu prijavljeno je samo nekoliko slučajeva. Za posljednji 1969 g. izvjestio je u SAD-u Nacionalni institut za zdravlje. Spiroheta ne može preživjeti duže od 72 sata u uvjetima citratne krvi pri temperaturi skladištenja doze od 4 -6 C. Pripravci trombocita sa trajnošću 5 dana i skladištenju na 22C mogu prenijeti infekciju kao i svježa krv za exsanguino transfuzije novorođenčadi. Serološki testovi u ranoj fazi bolesti su uglavnom negativni a uzročnik je prisutan i može biti prenešen transfuzijom krvi. U zemljama sa visokom incidencijom sifilisa preporuča se primjena penicilina kao zaštite kod primatelja svježe krvi u terapiji.

Cilj rada: utvrditi stupanj osjetljivosti i specifičnosti ID-PaGIA sifilis testa, veoma važnih parametara u smanjenju rizika postransfuzijskog sifilisa.

Materijal i metode: u trogodišnjem razdoblju primjene ID-PaGIA sifilis testa ispitano je 10460 uzoraka. Testirali smo davatelje krvi, trudnice i bolesnike.

TpN15, TpN17 i TpN47 su rekombinirani antigeni treponeme pallidum koji su adsorbirani na površini particla i direktno vežu prisutna specifična treponema pallidum antitijela u ispitivanom serumu uzrokujući aglutinaciju u gelu ID-kartice. Pozitivna reakcija je zadržavanje aglutiniranih particli na površini ili uzduž gel-a a nakupina slobodnih particli na dnu ID-kartice čini negativan rezultat. Fibrinske niti u uzorku mogu blokirati slobodne particle i zadržati ih na površini gel-a u obliku tanke crvene crte dok ostali slobodni particli budu u nakupini na dnu mikrotube. Ovakve uzorke treba ponovno centrifugirati na 1500 okretaja kroz 10 minuta i ponoviti analizu. Lipemični, stari i kontaminirani uzorci se ne koriste zbog mogućih pogrešnih rezultata.

U radu je korištena propisana oprema i zadana procedura testa. Za izvođenje testa korištene su ID-PaGIA kartice, pozitivna i negativna kontrola, 10uL ispitivanog seruma i 50 uL particla. Inkubacija u trajanju 5 minuta pri sobnoj temperaturi (18 -25C) te centrifugiranje u ID-centrifugi 10 minuta. Test rezultati ispitivanih uzoraka seruma smatrani su validnim, kad su pozitivne i negativne kontrole dale očekivani rezultat. Svi uzorci sa pozitivnim i negativnim test rezultatom retestirani su sa drugim testom iste specifičnosti i osjetljivosti. (TPHA).

Rezultati

Trogorodišnji rezultati testiranja sa ID-PaGIA-sifilis i TPHA testom

Ispitanici	Br.testiranih uzoraka	Inicijalno reaktivni	Konfirmirano reaktivni
Davatelji krvi	6290	5 (0,08 %)	3 (0,05 %)
Trudnice	3965	4 (0,10 %)	1 (0,02%)
Bolesnici sa <u>genito-urinarnim simpt.</u>	198	9 (4,54 %)	0 (0 %)
Bolesnici sa prisutnim/preboljenim sifilisom	7	7 (100 %)	7 (100 %)
Ukupno	10460	25(0,23%)	11(0,10%)

Tablica br 2 Konfirmacija napravljena sa anti-TP imunoblot test.

Za ocjenu osjetljivosti ID-PaGIA testa upotrebljeno je 7 zamrznutih uzoraka bolesnika sa već poznatim konfirmiranim pozitivnim test rezultatom. Specifičnost se testirala na uzorcima davatelja krvi, trudnica i bolesnika sa genito-urinarnim problemima.

Ispitanici	Br.testiranih uzoraka	Lažno negativni rezultati	Lažno pozitivni rezultati
Davatelji krvi	6290	0 (0 %)	2 (0,019 %)
Trudnice	3965	0 (0 %)	3 (0,028 %)
Bolesnici sa <u>genito-urinarnim simptomima</u>	198	0 (0 %)	9 (4,5 %)
Bolesnici sa <u>prisutnim/preboljenim sifilisom</u>	7	0 (0 %)	0 (0 %)
Ukupno	10460	0 (0 %)	14 (0,13 %)

Tablica br 3 Postotak lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata

Nijedan od 10460 ispitanih uzoraka nije bio lažno negativan u komparaciji sa TPHA test rezultatima. Prethodno konfirmirano 7 pozitivnih uzoraka je i sa ID-PaGIA testom bilo pozitivno. Nesukladnost rezultata zabilježena je kod 14 (0,13 %) ispitanika i definirana kao lažno pozitivan rezultat. U kategoriji bolesnika sa genitourinarnim problemima bilo ih je 9, između davatelja krvi 2 dok su 3 u kategoriji trudnica. Lažno pozitivni rezultati zabilježeni su kod osoba koji su imale simptome alergičnog dermatitisa (3), tireotoksične simptome (2) i povišene vrijednosti CRP-a. U trogodišnjem testiranju konfirmirano pozitivno na sifilis je 3 (0,047%) davatelja krvi i 1 (0,025%) trudnica.

Godina	Dubrovnik	Hrvatska
2004	1	47
2005	3	21
2006	2	39
Ukupno	6	107

Tablica br.4 Broj oboljelih od sifilisa u Dubrovniku i Hrvatskoj prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

Zaključak

U svrhu liječenja koriste se i izdaju samo seronegativne doze krvi. Vrlo je važna osjetljivost i specifičnost testa koji se primjeni. Testiranjem davatelja krvi primarno želimo imati siguran negativni rezultat testiranja. Specifičnost je vjerojatnost negativnog rezultata od negativnog uzorka. Prema rezultatima (10446/10460) ID-PaGIA sifilis test ima 99,86% specifičnosti. Specifičnost pozitivne reakcije ispituje se dalje zbog budućeg statusa davatelja. Osjetljivost testa podrazumijeva vjerojatnost dobivanja pozitivnog rezultata od inficiranog uzorka. Uvijek se ispituje na pozitivnim uzorcima. Prema rezultatima testiranja bolesnika sa preboljelim ili prisutnim sifilisom te konfirmacijom davatelja i trudnica ID PaGIA sifilis test ima 100% osjetljivost. ID - PaGIA sifilis test je jednostavan. Potrebno je samo 10uL ispitivanog seruma. Može se izvoditi ručno i automatski a rezultat se dobije za 15 minuta. Koliki utjecaj ima alergični dermatitis, tireotoksični simptomi i povećane vrijednosti CRP-a na rezultate testa su pitanja koja treba tek istražiti da bi se došlo do konačnih zaključaka. Incidencija sifilisa u Dubrovniku i Hrvatskoj je mala, pa ipak rizik prenosa bolesti kod exsanguino transfuzija i primjene konc. trombocita postoji i to kad je davatelj krvi bez simptoma bolesti i specifičnih TP antitijela - u ranoj fazi bolesti.

Cilj i zadatak svake transfuzijske jedinice je omogućiti liječenje bolesnika sa sigurnim i kvalitetnim dozama krvi a rizik krvlju prenosivih bolesti svesti na minimum.

Literatura:

1. American Red Cross(ed DoddRy9.The risk of transfusion –transmitted infection. N.Engl J Med 327:419-420,1992
2. Baker-Zander SA,hook EW,Bonin P,Handsfield HH,Lukehatt SA. Antigens of treponema Pallidum recognized by IgG and IgM antibodies during syphilis in humans.J infect Dis 151:264-272,1985
3. Bigger JW.Jaundice in syphilitics under treatment.Lancet 1:457,1943
4. Chambers RW,Foley Ht,Schmidt PJ.Transmission of syphilis by fresh blood components.Transfusion 9:32,1969
5. Chelala C.Syphilis in the USA:The good,and the bad news.Lancet 349:1675,1997
6. De Schryver A, Meheus A.Syphilis and blood transfusion Transfusion.30:55,1990
7. Gerber,A,Krell S,Morenz J.Recombinant Treponema pallidum antigens in syphilis serology. Immunobiology 196:535-549,1997
8. Grgičević D.Posttransfuzijski hepatitis i mogućnost prevencije. Medicus 2/3 :165-173,1995
9. Haas JS,Bolan G,Larsen SA,Clement MJ,Bacchetti P,Moss AR.Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection.

Infect Dis 162:862-866,1990

10. Haslett P,Laverty M.The prozone phenomenon in syphilis associated with HIV infection.Arch.Intern Med 154:1643-1644,1994
11. Isaacs RD,Radolf JD. Molecular approach to improved syphilis serodiagnosis.Serodiagn Immunother Infect Dis 3:299-366,1989
12. Lukehart SA,Hook EW,Baker-Zander SA,Collier AC,Critchlow CW,Handsfield HH
Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum:implications for diagnosis and treatment.Ann.Intern.Med.109:855-862,1988

Kontakt osoba:

Dr Vesna Polanda Lasica
Opća bolnica Dubrovnik, R.Mišetića bb, Dubrovnik, Croatia
Tel: 020 431668
e-mail:vesnap@bolnica-du.hr