

Agnieszka Beata Serwin, Mateusz Matwiejuk, Hanna Myśliwiec, Iwona Flisiak

PATIENTS WITH LATE SYPHILIS AND NEUROSYPHILIS TREATED IN BIALYSTOK IN 2014-2023

PACJENCI Z KIŁĄ PÓŹNĄ I KIŁĄ OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO LECZENI W OŚRODKU BIAŁOSTOCKIM W LATACH 2014-2023

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Białystok, Poland
Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ABSTRACT

BACKGROUND. Late syphilis (LS) is rarely reported stage of the infection with *Treponema pallidum*. It develops after one year of untreated infection and most frequently is asymptomatic. Central nervous system (CNS) can be involved in any stage of syphilis. Neurosyphilis (NS) can be asymptomatic or manifest as meningitis, meningovascular syphilis, parenchymatous syphilis, CNS gummas, ocular or auricular syphilis.

OBJECTIVE. To evaluate patients with LS and NS hospitalized at the Department of Dermatology and Venereology and treated at Outpatient Clinic of Medical University of Białystok in years 2014-2023.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective analysis of socio-demographic, epidemiological and clinical data, and treatment of patients with LS and NS and, in part, their serological response after treatment.

RESULTS. Over a ten-year period 25 patients were treated for LS: 14 men and 11 women. The mean age in men was 39.3 and in women – 38.4 years ($p>0.05$). Majority of patients lived in urban areas and was in a steady partnership. Five men (35.7%) declared homosexual intercourses. Symptomatic LS was diagnosed only in one men. The median titre of a VDRL test was 1/16. After treatment follow up was completed in nine (36.0%) patients. In four of them (44.4%) no decline in VDRL titre was noticed one year after treatment. In the same period eight patients were treated for NS, confirmed by a cerebrospinal fluid (CSF) examination. Only one of them had asymptomatic NS, remaining ones had neurological or ophthalmic abnormalities. In seven (87.5%) the VDRL test titre was at least 1/64. Half of men with NS were co-infected with HIV prior to diagnosis of NS.

CONCLUSIONS. The study results confirm that LS is asymptomatic in majority of cases. Adherence to after-treatment follow-up remains suboptimal. The results suggest that in patients with high titre of serological tests for syphilis and concomitant HIV infection examination of CSF might be needed.

Keywords: late syphilis, neurosyphilis, cerebrospinal fluid, serological tests

STRESZCZENIE

WSTĘP. Kiła późna jest rzadko raportowaną postacią zakażenia krętkiem bladym. Rozwija się po roku od trwania nieleczzonej infekcji. Najczęściej przebiega bezobjawowo. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) może ulec zakażeniu w dowolnym okresie kiły. Kiła OUN może przebiegać bezobjawowo lub pod postacią kiłowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, kiły oponowo-naczyniowej, mięszonej, kilaków OUN, kiły narządu wzroku lub słuchu.

CEL. Celem badania jest przedstawienie pacjentów z kiłą późną i kiłą OUN hospitalizowanych w Klinice Dermatologii i Wenerologii oraz leczonych w Poradni Dermatologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2014-2023.

MATERIAŁ I METODY. Dokonano retrospektywnej analizy danych socjo-demograficznych, epidemiologicznych, obrazu klinicznego, leczenia i, w części przypadków, odpowiedzi serologicznej po leczeniu.

WYNIKI. W analizowanym okresie leczonych z powodu kiły późnej było 25 pacjentów: 14 mężczyzn i 11 kobiet. Średni wiek mężczyzn wynosił 39,3 a kobiet 38,4 lat ($p>0,05$). Większość pacjentów mieszkała w miastach i miała stałego partnera. Pięciu mężczyzn (35,7%) miało kontakty homoseksualne. Tylko jeden pacjent miał

objawową kiłą późną. Mediana odczynu VDRL w surowicy wynosiła 1/16. Pełną kontrolę po leczeniu zakończyło dziewięciu (36,0%) chorych. U czterech (44,4%) spośród nich nie obserwowano żadnego spadku miana odczynu VDRL rok po leczeniu. W analizowanej dekadzie leczono ośmiu pacjentów z kiłą OUN, potwierdzoną wynikami badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Tylko jeden miał bezobjawową kiłą OUN, u pozostałych stwierdzono odchylenia w badaniu neurologicznym lub okulistycznym. U siedmiu (87,5%) chorych miano odczynu niekrętkowego w surowicy wynosiło co najmniej 1/64. U połowy mężczyzn z kiłą OUN współistniało wcześniej rozpoznane zakażenie HIV.

WNIOSKI. Badania potwierdzają, że kiła późna przebiega, w zdecydowanej większości, bezobjawowo, utrzymuje się niedostateczna zgłaszalność chorych do kontroli po leczeniu. Wyniki sugerują, że u pacjentów z wysokimi mianami odczynów serologicznych i współistniejącym zakażeniem HIV badanie OUN może być uzasadnione.

Słowa kluczowe: kiła późna, kiła ośrodkowego układu nerwowego, odczyny serologiczne, płyn mózgowo-rdzeniowy

BACKGROUND

Syphilis is a systemic infectious disease caused by *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*. It is primarily transmitted through sexual contact, although vertical transmission to the fetus can occur in cases of maternal infection during pregnancy. Syphilis lasting up to one year is classified as early (infectious) syphilis, whereas the infection lasting longer than one year is considered late syphilis (1). Most cases of late syphilis are asymptomatic; however, in symptomatic cases, it may involve the cardiovascular or nervous systems, internal organs, skin or bones (1).

The incidence of syphilis in the European Union and European Economic Area (EU/EEA) in 2023 was 9.9 cases per 100,000 population, representing a 13% increase compared to 2022. The highest incidence (exceeding 20 cases per 100,000 population) was recorded in Luxemburg, with slightly lower rates reported from Malta, Spain, Island, and Ireland. Late syphilis accounted for about 6% of cases (2). In Poland, the overall incidence of syphilis in 2023 was 7.9 cases per 100,000 population (3). In Europe, particularly after the COVID-19 pandemic, a significant rise in the incidence of syphilis has been noted (2,5). According to available data on transmission routes, men who have sex with men (MSM) accounted for 72% of all cases reported in 2023 (2,4,6).

The central nervous system (CNS) can be infected at any stage of syphilis. Neurosyphilis can be asymptomatic or can have symptomatic forms, which may be further categorized as early or late (including syphilitic meningitis, meningovascular syphilis, parenchymal syphilis, CNS gummas, and ophthalmic or auricular syphilis) (7).

Research on the epidemiological and clinical aspects of syphilis patients has been conducted at the Białystok centre for many years (8-11). However, these

WSTĘP

Kiła jest układową chorobą zakaźną wywołaną przez krętek błądy – *Treponema (T.) pallidum* ssp. *pallidum*. Przenosi się drogą kontaktów seksualnych, zakażeniu może ulec także płód w przypadku infekcji kobiety ciężarnej. Kiła trwająca do roku uważana jest za kiłą wczesną (zakaźną), powyżej jednego roku – kiłą późną (1). Większość przypadków kiły późnej jest bezobjawowa, w przypadkach objawowych może dojść do zajęcia układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, narządów wewnętrznych lub skóry i kości (1).

Zapadalność na kiłą w krajach Unii Europejskiej i Europejskim Obszarze Ekonomicznym w 2023 r. wynosiła 9,9 przypadków na 100 tysięcy ludności i była o 13% wyższa niż w roku 2022. Najwyższą zapadalność (ponad 20 przypadków na 100 tysięcy) zanotowano w Luksemburgu, nieco niższą na Malcie, w Hiszpanii, Islandii i Irlandii. Kiła późna szacunkowo stanowiła 6% przypadków (2). W Polsce w 2023 r. zapadalność na kiłą ogółem wynosiła 7,9 przypadków na 100 tysięcy (3). W Europie, szczególnie po pandemii COVID-19, odnotowuje się znaczący wzrost zapadalności na kiłą (2,5). Według dostępnych danych o sposobie zakażenia, 72% wszystkich przypadków w 2023 r. stanowili homoseksualni mężczyźni (ang. *men who have sex with men*, MSM) (2,4,6).

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) może ulec zakażeniu na dowolnym etapie kiły. Kiłą OUN dzieli się na bezobjawową oraz objawową wczesną i późną (kiłowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, kiłą oponowo-naczyniową, mięszszową, kilaki OUN, kiłą narządu wzroku lub słuchu) (7).

Badania nad epidemiologicznymi i klinicznymi aspektami pacjentów z kiłą prowadzone są w ośrodku białostockim od szeregu lat (8-11). Dotąd nie były skoncentrowane na przypadkach kiły późnej i kiły OUN.

studies have not specifically focused on cases of late syphilis or neurosyphilis (NS).

OBJECTIVE

The aim of the study was to characterize patients treated for late syphilis and NS at the Białystok centre in years 2014-2023.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective analysis was conducted on the base of medical records of patients hospitalized at the Department of Dermatology and Venereology of Medical University of Białystok and treated at the Dermatology Outpatient Clinic of the University Clinical Hospital. The analysis included patients diagnosed with late syphilis or NS based on their medical history, clinical presentation, and laboratory findings.

To confirm syphilis infection, 'classical' (non-treponemal) and treponemal tests routinely used in the University Clinical Hospital laboratory and the Diagnostic and Research Centre for Sexually Transmitted Diseases in Białystok were performed. These tests included: the Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL; Biomed, Cracow, Poland), Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test (FTA-Abs; Diagnostic and Research Centre for Sexually Transmitted Diseases, Białystok, Poland), *Treponema pallidum* Hemagglutination test (TPHA; Bio-Rad, Marines-la-Coquette, France), and Elecsys™ Syphilis test (Roche Diagnostics, USA).

Other sexually transmitted infections (STIs), such as *Chlamydia (C.) trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*, were confirmed using molecular tests or culture. Diagnosis of NS was confirmed using non-treponemal and treponemal tests as well as general cerebrospinal fluid (CSF) analysis, applying diagnostic criteria outlined in the European Guideline (1).

The analysis included socio-demographic characteristics (age, sex, place of residence – rural or urban, marital status) and epidemiological factors (a reason for performing serological tests for syphilis, probable source of infection, effectiveness of contact tracing, and after treatment follow-up compliance). Clinical presentation (confirmed by histopathological examination in one case) (11), treatment, and serological response after treatment were also assessed.

Statistical analysis was performed using Statistica 13.3 software (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA) with a significance level of $\alpha = 0.05$.

CEL

Celem pracy jest charakterystyka pacjentów leczonych z powodu kiły późnej oraz kiły OUN w ośrodku białostockim w latach 2014-2023.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz leczonych w Poradni Dermatologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego, u których na podstawie danych z wywiadu, obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych rozpoznano kiłę późną lub kiłę ośrodkowego układu nerwowego.

Do potwierdzenia zakażenia posłużyły rutynowo stosowane w laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego oraz w Ośrodku Diagnostyczno-Badawczym Chorób Przenoszonych Droga Płciową w Białymstoku odczyny klasyczne i krętkowe: Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL), Biomed, Kraków; Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test (FTA-Abs), Ośrodek Diagnostyczno-Badawczy Chorób Przenoszonych Droga Płciową, Białystok; *Treponema pallidum* Haemagglutination test (TPHA), Bio-Rad, Marines-la Coquette, Francja; Elecsys™ Syphilis, Roche Diagnostics, USA.

Inne zakażenia przenoszone drogą płciową (ang. *sexually transmitted infections*, STIs) – *Chlamydia (C.) trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, potwierdzano na podstawie wyników badań molekularnych lub hodowli. Kiłę OUN potwierdzano wynikami analogicznych odczynów klasycznych i krętkowych oraz badaniem ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), przyjmując kryteria rozpoznania zgodnie z Zaleceniami Europejskimi (1).

Analizie poddano cechy socjo-demograficzne (wiek, płeć, miejsce zamieszkania – tereny wiejskie i miasto, stan cywilny) i epidemiologiczne (przyczynę wykonania odczynów serologicznych w kierunku kiły, prawdopodobne źródło zakażenia, skuteczność badania kontaktów, zgłaszalność do kontroli po leczeniu). Przeanalizowano obraz kliniczny (w jednym przypadku potwierdzono badaniem histopatologicznym) (11) oraz leczenie a także odpowiedź serologiczną po leczeniu.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 13.3, TIBCO Software Inc. Palo Alto, CA, USA, przyjmując poziom istotności $\alpha=0,05$.

RESULTS

Between 2014 and 2023, 25 patients were treated for late syphilis at the Białystok centre: 14 men and 11 women, two patients with late NS included (Table I). Among men, five (35.7%) identified themselves as homosexuals, while all women were heterosexual. The average age of treated men and women was similar. Five female patients were pregnant. Most patients were residents of urban areas and were in stable relationships. Reinfection was diagnosed in four men (28.6%).

WYNIKI

W latach 2014-2023 w ośrodku białostockim z powodu kiły późnej było leczonych 25 pacjentów: 14 mężczyzn i 11 kobiet, w tym dwoje z kiłą późną OUN (Tabela I). Wśród mężczyzn pięciu (35,7%) deklarowało orientację homoseksualną, wśród kobiet były tylko pacjentki heteroseksualne. Średni wiek leczonych mężczyzn i kobiet był podobny. Pięć pacjentek było w ciąży. Większość pacjentów mieszkała w miastach i pozostawała w stałym związku. U czterech mężczyzn (28,6%) rozpoznano reinfekcję.

Table I. Demographic and epidemiological data on patients with late syphilis

Tabela I. Dane demograficzne i epidemiologiczne pacjentów z kiłą późną

Sex	Males	N=14 (56.0%)
	Females	N=11 (44.0%)
Mean age, years (range)	Males	39.3±13.9 (20-71)
	Females	38.4±13.3 (20-62)
	<i>p</i>	>0.05
Residency	Urban	21 (84.0%)
	Rural	4 (16.0%)
Marital status	Married/steady partner	14 (56.0%)
	Single	9 (36.0%)
	Divorced	2 (8.0%)
Probable source of infection	Steady partner	12 (48.0%)
	Steady partner and casual contact(s)	3 (12.0%)
	Only casual contact(s)	10 (40.0%)

The most common reasons for performing serological tests for syphilis were: a need for testing after a casual non-protected sexual contact (reported by eight men, 57.1%), prenatal visits (in five pregnant women, 45.5%). Three patients (12.0%) were identified through screening tests during hospitalization, and three other were diagnosed through sexual contact tracing. Single cases were identified before blood donation, in a patient with newly diagnosed HIV infection, and in a woman prior to a gynecological procedure.

Two patients had symptomatic late NS (Table III), and one presented with gummatous-ulcerative syphilis (11). The remaining patients with late syphilis were asymptomatic. Contact tracing was unsuccessful in 17 patients (68.0%).

Other STIs were diagnosed in four patients (16.0%): three women (27.3%) had co-infection with *C. trachomatis*, one man was diagnosed with gonorrhoea. Two patients (14.3%) were previously diagnosed with HIV infection and were on antiretroviral therapy.

Late syphilis was treated with three weekly injections of benzathine penicillin (2.4 million units

Najczęstszą przyczyną wykonania odczynów serologicznych w kierunku kiły były: chęć przeprowadzenia badań po ryzykownym kontakcie seksualnym (ośmiu mężczyzn – 57,1%) oraz wizyta prenatalna (u pięciu kobiet w ciąży – 45,5%). U trojga pacjentów (12,0%) kiłę wykryto w drodze badań przesiewowych podczas hospitalizacji i u trojga w wyniku badania kontaktów seksualnych. Pojedyncze przypadki rozpoznano przed donacją krwi, u chorego z nowo rozpoznany zakażeniem HIV oraz u pacjentki przed zabiegiem ginekologicznym.

Dwoje pacjentów miało objawową kiłą późną OUN (Tabela III) i jeden – kiłą guzkowo-wrzodziejącą (11). Pozostali pacjenci z kiłą późną byli bezobjawowi. Nie udało się zbadać 17 osób z kontaktu z osobami zakażonymi (68,0%).

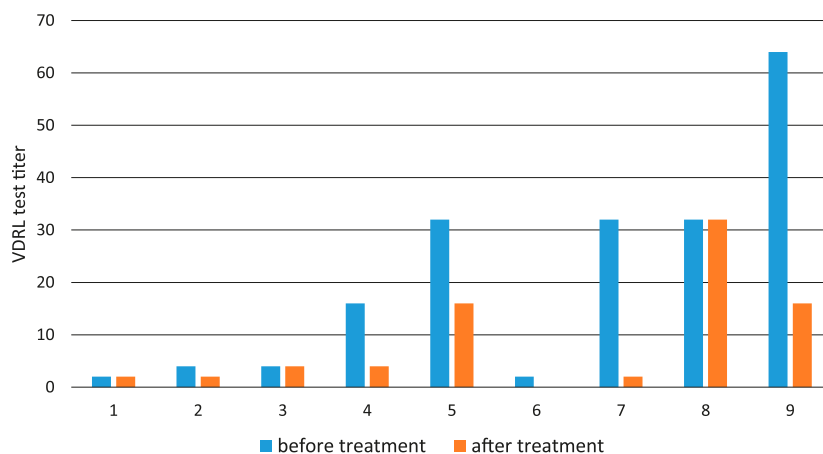
Inne STI stwierdzono u czterech pacjentów (16,0%): u trzech kobiet (27,3%) rozpoznano współistniejące zakażenie *C. trachomatis*, u jednego mężczyzny – rzeżączkę. Dwóch pacjentów (14,3%) miało wcześniej rozpoznane i leczone zakażenie HIV.

W leczeniu kiły późnej stosowano trzy iniekcje penicyliny benzatynowej 2,4 miliona jednostek w odstępie tygodnia (11 pacjentów, 44%) oraz doustną doksy-

Table II. Serological response and after treatment follow-up

Tabela II. Odpowiedź serologiczna i kontrola po leczeniu

Initial VDRL test titer: median value (range)	1/16 (1/2 – 1/64)	
Initial TPHA test titer: median value (range)	1/5120 (1/320 – 1/40,960)	
After treatment follow-up completed	Yes	9 (36.0%)
	No	16 (64.0%)
After treatment VDRL test titer: median (range)	1/4 (0 – 1/32)	

Figure 1. Titer of VDRL test before and after treatment in nine patients with late syphilis, who completed the follow-up
Rycina 1. Miano odczynu VDRL przed i po leczeniu u dziewięciu pacjentów z kiłą późną, którzy ukończyli kontrolę

per dose) in 11 patients (44%), or oral doxycycline (200 mg/day for 28 days) in 11 patients (44%). One patient was treated with procaine penicillin (600,000 units/day for 21 days). For patients with late NS, intravenous benzyl penicillin (24 million units/day for 14 days) or ceftriaxone (2 g/day for 14 days, due to a temporary shortage of benzyl penicillin) was administered (Table III).

Twenty patients (80%) attended at least one follow-up visit, but only nine (36%) – five men and four women – completed follow-up properly (Table II, Figure 1). Of these, four patients (44.4%) showed no reduction in VDRL titres one year after treatment.

The socio-demographic, clinical, serological characteristics, treatment, and follow-up of the eight patients with NS are presented in Table III.

Two-thirds (four out of six) of the men reported homosexual contacts. Only one patient had asymptomatic NS, while the remaining patients showed abnormalities in neurological or ophthalmological examinations. Most cases (75%) were classified as early NS. In seven patients (87.5%), the serum VDRL titre was at least 1:64. The most common CSF abnormalities included: positive results of treponemal serological tests (FTA-Abs, TPHA), an elevated mononuclear cell count, and increased protein concentration. Two

cyklinę (200 mg na dobę przez 28 dni – 11 pacjentów, 44%) u jednego – penicylinę prokainową (600 000 j./dobę przez 21 dni). U pacjentów z kiłą późną OUN zastosowano dożylnie penicylinę krystaliczną (24 miliony jednostek na dobę przez 14 dni) lub ceftriaxon (2 g na dobę przez 14 dni – z powodu czasowego braku penicyliny krystalicznej) (Tabela III).

Na przynajmniej jedną wizytę kontrolną zgłosiło się 20 chorych (80%), ale prawidłową kontrolę zakończyło dziewięciu (36%) – pięciu mężczyzn i cztery kobiety. U czterech spośród tych pacjentów (44,4%) nie obserwowano żadnego obniżenia miana odczynu VDRL rok po leczeniu (Tabela II).

Charakterystykę socjo-demograficzną, kliniczną i serologiczną oraz dane na temat leczenia i kontroli po leczeniu ośmiu pacjentów z kiłą OUN przedstawiono w Tabeli III.

Dwie trzecie (czterech z sześciu) mężczyzn przyznawało się do kontaktów homoseksualnych. Tylko jeden pacjent miał bezobjawową kiłę OUN, u pozostałych stwierdzono odchylenia w badaniu neurologicznym lub okulistycznym. Większość (75%) miała wczesną kiłę OUN. U siedmiu (87,5%) chorych miano odczynu VDRL w surowicy wynosiło co najmniej 1/64. Najczęstszymi odchyleniami w PMR były dodatnie wyniki odczynów swoistych w kierunku kiły

Table III. Patients with neurosyphilis, 2014-2023
Tabela III. Pacjenci z kiłą ośrodkowego układu nerwowego, 2014-2023

No.	Age/sex/ sexual orientation	Neurological signs/symptoms	Stage of syphilis	Initial serum VDRL test titer	Abnormalities in CSF	Concomitant STIs	Treatment	After treatment follow- up; VDRL titre at the final visit
1.	44/M/MSW	general paresis	late	1/64	Positive VDRL, TPHA and FTA, elevated protein concentration and number of mononuclear cells	Gonorrhoea, <i>C. trachomatis</i> and HIV negative	Ceftriaxone 2.0 g/day, 14 days	Completed; VDRL 1/16
2.	27/M/MSM	asymptomatic	early latent	1/32	Positive TPHA and FTA tests' results and elevated number of mononuclear cells	HIV positive, <i>C. trachomatis</i> , gonorrhoea negative	Benzyl penicillin 24 million per day, 14 days	Completed; VDRL 1/8
3.	56/F/FSM	tabes dorsalis	late	1/128	Positive TPHA and FTA tests' results and elevated number of mononuclear cells	HIV, gonorrhoea negative, <i>C. trachomatis</i> and HCV positive	Benzyl penicillin 24 million per day, 14 days	Non completed; patient left Poland
4.	18/M/MSM	sudden hearing loss	SII	1/64	Positive TPHA and FTA tests' results, elevated protein concentration and number of mononuclear cells	Gonorrhoea, <i>C. trachomatis</i> , HIV negative	Benzyl penicillin 24 million per day, 14 days	Not done
5.	36/M/MSM	sudden vision loss in left eye	SII	1/256	Positive TPHA and FTA tests' results, elevated number of mononuclear cells	HIV positive on ART, gonorrhoea and <i>C. trachomatis</i> negative	Benzyl penicillin 24 million per day, 14 days	Completed, VDRL negative, vision recovered
6.	27/F/FSM	sudden morning headaches	SII	1/64	Positive TPHA and FTA tests' results, elevated protein concentration and number of mononuclear cells	<i>C. trachomatis</i> positive, HIV and gonorrhoea negative	Benzyl penicillin 24 million per day, 14 days	Not completed; after 6 months VDRL inconclusive, headaches resolved
7.	27/M/MSW	impaired tendon reflexes, left optic nerve inflammation	SII	1/512	Positive VDRL, TPHA and FTA tests' results, elevated protein concentration and number of mononuclear cells	Gonorrhoea, <i>C. trachomatis</i> , HIV negative	Benzyl penicillin 24 million per day, 14 days	Not done
8.	42/M/MSM	sudden loss of taste and smell	early latent, re-infection	1/256	Positive TPHA and FTA tests' results, elevated protein concentration and number of mononuclear cells	HIV positive on ART, gonorrhoea and <i>C. trachomatis</i> negative	Benzyl penicillin 24 million per day, 14 days	Not completed; after 6 months: VDRL 1/4, smell and taste recovered

M – male, F – female, MSM – men who have sex with men, MSW – men who have sex with woman, FSM – females who have sex with men, CSF – cerebrospinal fluid, STIs – sexually transmitted infections, SII – secondary syphilis, *C. trachomatis* – *Chlamydia trachomatis*, VDRL – Venereal Disease Research Laboratory test, TPHA – *Treponema pallidum* hemagglutination test, FTA – Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test, ART – antiretroviral therapy

patients had a positive VDRL test in CSF. Three men (50.0%) had previously diagnosed and treated HIV infection.

DISCUSSION

This study is the continuation of the research conducted at the Białystok centre (8-11). The incidence of syphilis in the European Union and European Economic Area has been steadily increasing since 2013, primarily due to a significant rise in cases among MSM (2).

There are relatively few contemporary studies on the epidemiology of late syphilis from European centres (6).

Late syphilis is a rare manifestation of the disease. Approximately 30% of untreated syphilis cases may progress to symptomatic late syphilis, with 16% involving late syphilis of the skin, joints, and bones (12). In Poland, in 2023, late syphilis accounted for less than 4% of all reported syphilis cases according to data from the National Institute of Public Health (3). Consistently with other studies, nearly all patients with late syphilis in our centre were asymptomatic (6). However, in contrast to the European data, MSM constituted less than 40% of patients in this study. This discrepancy may result from the situation when some male patients declined to disclose their real sexual orientation. In our previous research covering the years 2014-2018, MSM represented more than half of all men treated for syphilis. However, the vast majority of these patients had early syphilis: primary, secondary, or early latent. Late syphilis was more frequently diagnosed in heterosexual men (8,9).

Unlike studies from other centres in patients with late syphilis, in our analysis, a male-to-female ratio was nearly one. In Europe, syphilis is diagnosed almost eight times more frequently in men than in women (2). Similarly, in Poland, in 2022-2023, syphilis cases, in total, was identified over seven times more often in men than in women (3). However, in 2021 late syphilis was diagnosed more frequently in women than in man (6.9% and 2.9%, respectively) (13). According to the National Test of Poles' Health Report in 2024 as many as 26% of responding people (similar percentage in men and in women) declared unprotected sexual intercourse, especially in the age group over 55 years (14).

Most patients in our study were in their fourth decade of life. According to the European Centre for Disease Prevention and Control, syphilis in men is most frequently diagnosed in the 25-34 age group, whereas in women – in the 20-24 age group (2).

Co-infections with other STIs were rare, with *C. trachomatis* being the most frequently identified,

(FTA-Abs, TPHA) oraz podwyższona liczba komórek jednojądrowych oraz stężenie białka. Dwóch pacjentów miało dodatni odczyn VDRL w PMR. U trzech mężczyzn (50,0%) współistniało wcześniej wykryte i leczone zakażenie HIV.

DYSKUSJA

Niniejsza praca stanowi kontynuację badań prowadzonych w ośrodku białostockim (8-11). Zapadalność na kiłę w krajach Unii Europejskiej i Europejskim Obszarze Ekonomicznym systematycznie rośnie od 2013 r., głównie dzięki znacznemu wzrostowi liczby przypadków wśród MSM (2).

Aktualnych prac dotyczących epidemiologii kiły późnej w ośrodkach europejskich jest stosunkowo niewiele (6).

Kiła późna jest rzadką postacią kiły. U około 30% nieleczonych pacjentów z kiłą może rozwinąć się kiła późna objawowa, z tego u 16% – kiła późna skóry, stawów i kości (12). W Polsce w 2023 r. według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego kiła późna stanowiła mniej niż 4% wszystkich zgłaszanych przypadków kiły (3). Podobnie jak w innych badaniach, również w naszym ośrodku niemal wszyscy pacjenci z kiłą późną byli bezobjawowi (6). Odmiennie natomiast do danych europejskich, w niniejszym badaniu MSM stanowili mniej niż 40%, co może wynikać z faktu, że część mężczyzn odmawiała podania rzeczywistej orientacji seksualnej. W naszych wcześniejszych badaniach obejmujących lata 2014-2018, MSM stanowili ponad połowę wszystkich mężczyzn leczonych z powodu kiły, ale zdecydowana większość z nich chorowała na kiłę wczesną: pierwszego, drugiego okresu lub wczesną utajoną. Kiłę późną rozpoznawano częściej wśród mężczyzn heteroseksualnych (8,9).

Odmiennie niż w badaniach z innych ośrodków proporcja mężczyzn do kobiet z kiłą późną była prawie jednakowa. W Europie kiła jest niemal ośmiokrotnie częściej diagnozowana u mężczyzn niż u kobiet (2). Również w Polsce w latach 2022-2023 kiłę rozpoznawano ponad siedem razy częściej u mężczyzn niż kobiet (3). Natomiast w 2021 r. kiłę późną rozpoznano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 6,9% i 2,9% przypadków kiły) (13). Z raportu „Narodowy Test Zdrowia Polaków w roku 2024” wynika, że do kontaktów seksualnych bez zabezpieczenia przyznało się 26% respondentów – taki sam odsetek kobiet i mężczyzn. Ryzykowne kontakty bez zabezpieczenia były częstsze w grupie osób powyżej 55 roku życia (14).

Najwięcej pacjentów było w czwartej dekadzie życia. Według danych European Centre for Disease Prevention and Control kiłę wśród mężczyzn najczęściej

consistently with our previous studies (9,10). In a French study of 76 patients with late syphilis, coinfections with other STIs were observed in 23.7% of cases (6). HIV infection, diagnosed and treated prior to syphilis in the current cohort, was rare. None of the patients were newly diagnosed with HIV. According to European data, 10% of syphilis patients in 2023 had concurrent HIV infection, either pre-existing or newly diagnosed (2).

Worryingly, epidemiological aspects remain of concern, including the low effectiveness of partner notification and poor compliance with scheduled follow-up visits (8-11). The majority of patients' contacts could not be traced, and fewer than 40% of patients completed scheduled follow-up after treatment. According to the Article 26th of the 2008 Act, physicians are required to inform patients about the necessity of contact tracing, which must be confirmed by the patient's signature in the medical records. However, in practice, the ultimate responsibility for notifying contacts depends on the responsibility of the index patient (15).

Follow-up after treatment for early syphilis, according to the European Guideline, should occur at 1, 3, 6, and 12 months. However, the exact guideline for follow-up after the treatment of late syphilis is not well defined (1). It is generally considered sufficient for non-treponemal antibody titres to remain at low levels (e.g., VDRL titres of 1/2–1/4) within a year after treatment. A fourfold decline in non-treponemal test titres may also occur in some patients, as observed in our study.

Indications for CSF examination in patients with syphilis include abnormalities on neurological, psychiatric, ophthalmological, or otolaryngological examinations, regardless of the stage of syphilis, as well as tertiary syphilis, even in the absence of the aforementioned abnormalities (1). It is believed that asymptomatic neurosyphilis can develop in 30% of patients with gummatous or cardiovascular syphilis (7). Experts recommend CSF examination in cases of inadequate serological response to syphilis treatment appropriate for its stage or a fourfold increase in non-treponemal test titres (1).

An independent, specific diagnostic criterion for laboratory confirmation of NS is a positive result of a non-treponemal test in CSF. Due to its suboptimal sensitivity, alternative criteria have been developed. These include: positive treponemal test results in CSF and indicators of CNS inflammation – elevated number of mononuclear cells and increased protein concentration in CSF (1,7). The necessity of CSF examination in all patients with syphilis and co-existing HIV infection remains a subject of debate. Decades of experience with HIV patients suggest that in patients without neurological symptoms or CSF

rozpoznawano w grupie wiekowej 25-34 lata, a wśród kobiet – 20-24 lata (2).

Inne współistniejące STI były rzadkie, najczęściej rozpoznawano zakażenie *C. trachomatis*, podobnie jak w naszych wcześniejszych badaniach (9,10). W badaniu autorów francuskich w grupie 76 pacjentów z kiłą późną inne STI współwystępowały u 23,7% chorych (6). Zakażenie HIV, rozpoznane i leczone przed zachorowaniem na kiłę było wśród analizowanych obecnie chorych rzadkie. U żadnego pacjenta nie zdiagnozowano zakażenia retrowirusowego *de novo*. Według danych europejskich u 9% pacjentów z kiłą w 2022 r. współistniało zakażenie HIV (już istniejące lub nowo rozpoznane) (2).

Niepokojącym zagadnieniem pozostają aspekty epidemiologiczne: niska skuteczność badania kontaktów oraz zgłaszalność pacjentów do zaplanowanych wizyt kontrolnych (8-11). U większości pacjentów nie udało się zbadać kontaktów i mniej niż 40% pacjentów zakończyło prawidłową kontrolę po leczeniu. Zgodnie z artykułem 26. Ustawy z 2008 r., obowiązkiem lekarza jest poinformowanie pacjenta o konieczności zbadania kontaktów, co chory potwierdza podpisem w dokumentacji, natomiast ostateczne powiadomienie kontaktów pozostaje w gestii danego pacjenta (15).

Badania kontrolne po leczeniu kiły wczesnej według zaleceń europejskich należy przeprowadzić po 1, 3, 6 i 12 miesiącach, zasady kontroli po leczeniu kiły późnej nie są jednoznaczne (1). Uważa się, że wystarczającym kryterium serologicznym po leczeniu kiły późnej jest utrzymywanie się mian odczynów niekrętkowych na niskim poziomie (np. odczynu VDRL 1/2 – 1/4) w ciągu roku. U części pacjentów może nastąpić czterokrotne obniżenie miana odczynu klasycznego, co obserwowaliśmy także w naszym badaniu.

Bezwzględnymi wskazaniami do zbadania PMR u chorego z kiłą są: odchylenia w badaniu neurologicznym, psychiatrycznym, okulistycznym lub laryngologicznym bez względu na okres kiły oraz kiła trzeciego okresu, nawet przy braku wyżej wymienionych odchyleń (1). Uważa się, że bezobjawowa kiła OUN może rozwinąć się u 30% chorych z kiłą kilakową lub sercowo-naczyniową (7). Ekspertki rekomendują badanie PMR w sytuacji braku odpowiedniej odpowiedzi serologicznej po leczeniu kiły właściwym dla danego okresu lub 4-krotny wzrost miana odczynów niekrętkowych (1).

Samodzielnym, swoistym, ale słabo czułym kryterium diagnostycznym kiły OUN jest dodatni wynik odczynu klasycznego w PMR. Ze względu na niską jego czułość opracowano kryteria alternatywne, którymi są: dodatnie wyniki odczynów swoistych w PMR oraz cechy świadczące o stanie zapalnym OUN – przede wszystkim podwyższona pleocytoza i zwiększone stężenie białka w PMR (1,7). Badanie PMR

examination, proper syphilis treatment according to its stage is effective.

In our study, it is noteworthy that non-treponemal test titres in the serum of patients with neurosyphilis were significantly higher than in patients without NS. Moreover, the highest titres (1/256) were observed in patients co-infected with HIV, similar to findings in a recently published American study (16). This may support the recommendation for CSF examination in this group of patient (1,16). The comparison of our findings with studies from other centres in the country would be valuable.

CONCLUSIONS

The results of this study confirm that late syphilis, in the vast majority of cases, is asymptomatic. They also indicate that it affects both women and men in similar proportions. The issue of patient compliance with follow-up examinations remains a concern. In patients with high titres of serological tests and concomitant HIV infection, CSF analysis might be needed. To validate these findings, it would be advisable to conduct similar studies in other regions of Poland.

REFERENCES

1. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2021;35(3):574-588.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC; 2024. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SYPH_AER_2023_Report.pdf
3. Infectious diseases and poisonings in Poland in 2022 (annual report). Bulletin of the National Institute of Public Health – National Research Institute and Chief Sanitary Inspectorate. Available at: https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/Ch_2023.pdf
4. Jensen J.S., Unemo M. Antimicrobial treatment and resistance in sexually transmitted bacterial infections. *Nature Rev Microbiol* 2024; 22(7):435-450.
5. Soriano V, Blasco-Fontecilla H, Gallego L, Fernández-Montero JV, Mendoza C, Barreiro P. Rebound in sexually transmitted infections after the COVID-19 pandemic. *AIDS Rev* 2023;26(3):127-135.
6. Salle R, Delaleu J, Herms F, Louison JB, Dauendorffer JN, Bagot M, et al. Epidemiological and serological characteristics of patients with

u wszystkich chorych z kiłą i współistniejącym zakażeniem HIV jest przedmiotem dyskusji. Doświadczenia z kilkudziesięciu lat obserwacji pacjentów z HIV sugerują, że u większości z nich, przy braku objawów neurologicznych i badania PMR leczenie kiły zgodnie z jej okresem jest pomyślne.

W naszym badaniu zwraca uwagę fakt, że miano odczynu klasycznego w surowicy chorych z kiłą OUN było znacznie wyższe niż u pacjentów bez kiły OUN, a ponadto najwyższe jego wartości (miano 1/256) stwierdzono u chorych jednocześnie zakażonych HIV, podobnie, jak w niedawno opublikowanym badaniu amerykańskim, co może potwierdzać, że w tej grupie pacjentów badanie PMR jest wskazane (1,16). Cenne byłoby potwierdzenie naszych obserwacji z wynikami badań z innych środków w Polsce.

WNIOSKI

Wyniki niniejszego badania potwierdzają, że kiła późna przebiega, w zdecydowanej większości przypadków, bezobjawowo. Wskazują również, że dotyczy w podobnej proporcji kobiet i mężczyzn. Problemem pozostaje zgłaszalność chorych do badań kontrolnych. U pacjentów z wysokimi mianami odczynów serologicznych i współistniejącym zakażeniem HIV badanie PMR może być uzasadnione. W celu potwierdzenia wyników wskazane byłoby przeprowadzenie analogicznych badań w innych regionach Polski.

-
- late syphilis: a retrospective cohort study. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2023; 37:e796-e7.
 7. Hamil MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-Art Review. Neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2004; 78(5): e57-e68.
 8. Serwin AB, Koper M, Unemo M. Clinical and epidemiological characteristics of males with syphilis in Białystok, Poland in 2008-2013. *Przegl Epidemiol* 2015;69(1):143-146.
 9. Serwin AB, Grochowska A, Flisiak I. Men treated for syphilis in Białystok, Poland, 2014-2018. *Przegl Epidemiol* 2019;73(3):329-335.
 10. Serwin AB, Kaczyńska J, Flisiak I. Females treated in Białystok, Poland 2016-2020. *Przegl Epidemiol* 2021;75(4):494-501
 11. Skiepmo U, Serwin AB, Piłasewicz-Puza A, Flisiak I. Nodulo-ulcerative syphilis – case report and the review of literature. *Przegl Epidemiol* 2022;76(2):184-189.
 12. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. *J Chronic Dis* 1955;2(3):311-344.

13. Niedźwiedzka-Stadnik M, Zakrzewska K. Syphilis in Poland in 2021-2022. Available at: <https://www.przegl Epidemiol.pzh.gov.pl/pdf-202062-123413?filename=Syphilis%20in%20Poland%20in.pdf>. *Przegl Epidemiol* 2024;78(4):512-523
 14. Narodowy Test Zdrowia Polaków, Raport 2024. A. Zimny-Zajac (red.) Medonet, Warszawa, 2024. [In Polish]
 15. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi Dz.U.2024.poz.924
 16. Mariano VJ, Cu-Uvin S, Gilliani FZ. Demographic and clinical characteristics of patients with neurosyphilis in Rhode Island. *R I Med J* (2013) 2024; 107 (12):20-26.
- Received:** 21.01.2025
Accepted for publication: 25.03.2025
Otrzymano: 21.01.2025 r.
Zaakceptowano do druku: 25.03.2025 r.
- Address for correspondence:**
Adres do korespondencji:
Assoc. Prof. Agnieszka Beata Serwin
Department of Dermatology and Venereology
Medical University of Bialystok
14, Zurawia St.
15-540 Białystok, Poland
email: agnieszka.serwin@umb.edu.pl