

Desensytyzacja penicyliną chorej na kiłę w ciąży

Penicillin desensitization in gestational syphilis

LESIA ROZLUCKA, OLGA BRANICKA, RENATA KOZŁOWSKA, BARBARA ROGALA, RADOSŁAW GAWLIK, JOANNA GLÜCK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Kiła jest jedną z najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową, wywołaną przez zakażenie krętkiem białym. Kiła wrodzona wiąże się z szeregiem powikłań takich jak wcześniactwo, zapalenie płuc, osutka, hepato/splenomegalia, niedokrwistość, małopłytkowość czy zmiany w układzie kostno-szkieletowym. Transmisji zakażenia na płód można uniknąć poprzez wczesne wykrycie i odpowiednie leczenie kobiety ciężarnej. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi postępowania w przypadku kiły leczeniem z wyboru u kobiet ciężarnych są domięśniowe iniekcje penicyliny benzylowej, a w razie braku penicyliny benzylowej iniekcje penicyliny prokainowej. W przypadku uczulenia na penicyliny, brak jest alternatywnych, skutecznych leków, dlatego u takich chorych należy przeprowadzić desensytyzację. W artykule przedstawiamy opis 25-letniej pacjentki chorej na kiłę o nieznanym czasie trwania, u której po podaniu drugiej dawki penicyliny benzatynowej wystąpiły objawy nadwrażliwości. Z uwagi na brak możliwości zastosowania leczenia alternatywnego dla penicyliny, zdecydowano o przeprowadzeniu desensytyzacji, według zmodyfikowanego protokołu. W zabezpieczeniu ginekologiczno-anestezjologicznym przeprowadzono bez powikłań skuteczną desensytyzację penicyliną fenoksymetylową.

Słowa kluczowe: desensytyzacja, kiła ciężarnych, kiła wrodzona, penicyliny, alergia

Summary

Syphilis is one of the most common sexually transmitted diseases caused by the bacterium *Treponema pallidum*. Congenital syphilis is associated with a number of complications such as preterm birth, pneumonia, skin rash, hepato/splenomegaly, anemia, thrombocytopenia and bone deformations. To avoid transmission from a mother to a baby, syphilis should be early detected and appropriately treated. According to the current guidelines, syphilis during pregnancy should be treated with intramuscular injection of benzylpenicillin or eventually procaine penicillin, if benzathine is not available. In case of penicillin allergy, the only treatment recommended is penicillin desensitization. In this article we present a 25-year-old pregnant patient, suffering from syphilis of unknown duration, who, after the second dose of benzylpenicillin, experienced dizziness, vomiting, hypotension, with pale skin and lips cyanosis. Desensitization procedure was performed with modified protocol, using phenoxymethylpenicillin, with gynecologic and anesthesiologic monitoring. There were no complications during the effective desensitization procedure.

Keywords: desensitization, gestational syphilis, congenital syphilis, penicillin, allergy

© Alergia Astma Immunologia 2021, 26 (1): 36-39
www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence
lek. Lesia Rozłucka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Alergologii i Immunologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 14, 40-752 Katowice
tel/fax: 32 789 4641
e-mail: lesia.rozlucka@gmail.com

WSTĘP

Kiła jest jedną z najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową, wywołaną przez zakażenie krętkiem białym *Treponema pallidum*. Według wstępnych danych udostępnionych przez Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH w 2019 roku w Polsce stwierdzono łącznie 1646 przypadków kiły (zapadalność 4,29/100 000 osób), wśród których 16 przypadków (zapadalność 4,12/100 000 noworodków) stanowiło kiłę wrodzoną [1]. Wprowadzenie rutynowej diagnostyki kiły w ciąży oraz odpowiednie leczenie zakażonych ciężarnych kobiet, znacznie zmniejszyło zapadalność na kiłę wrodzoną. Do zakażenia płodu może dojść na każdym, nawet wczesnym etapie ciąży, jednak najczęściej następuje po 20 tygodniu ciąży [2]. Ryzyko transmisji wertykalnej zależy od okresu choroby matki, w przypadku kiły I i II okresu wynosi od 60-100%, w kile utajonej maleje do 40%, a w przypadku kiły utajonej

poźniej ryzyko zakażenia płodu wynosi 8%. Nieleczona kiła ciężarnych skutkuje licznymi wadami wrodzonymi płodu m.in. wcześniactwem, hepato- i/lub splenomegalią, osutką, objawami ze strony OUN oraz zmianami w układzie szkieletowym [3]. Zgodnie z europejskimi wytycznymi diagnostyczno-terapeutycznymi postępowania w przypadku kiły, leczeniem z wyboru kiły wczesnej u kobiet ciężarnych są domięśniowe iniekcje penicyliny benzylowej (BPG) w pojedynczej dawce 2,4 mln jednostek, natomiast kiły późnej BPG w trzech dawkach po 2,4 mln w odstępach tygodniowych. Przy braku dostępności penicyliny benzylowej leczeniem drugiego wyboru w kile wczesnej są domięśniowe iniekcje penicyliny prokainowej w dawce 0,6 mln raz dziennie przez 14 dni, a w kile późnej przez 21 dni. W przypadku uczulenia na penicyliny należy przeprowadzić desensytyzację, a następnie zastosować leczenie według opisanego schematu [4].

Desensytyzacja polega na indukcji tolerancji na określony lek, poprzez podawanie go w stopniowo zwiększanych dawkach, aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej, przy jednoczesnym braku lub minimalnych działaniach niepożądanych [5]. Uważa się, że wielokrotne podawanie podprogowych dawek leku zapewnia wystarczającą ilość determinantów antygenowych do wiązania IgE na powierzchni bazofili i mastocytów bez tworzenia wiązań krzyżowych, co powoduje, że komórki te nie reagują na większe dawki leku. Stan tolerancji jest utrzymywany tak długo, dopóki kontynuowane jest podawanie leku, a utrata następuje przy odstawieniu leku. W przypadku pominięcia przez pacjenta dawek, które prowadzą do eliminacji leku z układu lub w przypadku konieczności ponownego użycia penicyliny w przyszłości, należy powtórzyć desensytyzację.

Indukcja tolerancji jest metodą z wyboru w przypadku nadwrażliwości na lek, którego nie można zastąpić innymi preparatami. Protokół stopniowania dawek podczas desensytyzacji, zależy od rodzaju i drogi podania leku [6]. Protokoły desensytyzacji są powszechnie stosowane przy wprowadzaniu określonych leków u pacjentów z nadwrażliwością na leki, takich jak antybiotyki, aspiryna i chemioterapeutyki.

MATERIAŁY I METODY

25-letnia pacjentka chorująca na kiłę o nieznanym czasie trwania (VDRL-mikroskopowy test kłaczkowania 1/16, FTA ABS- test immunofluorescencji krętków w modyfikacji absorpcyjnej - dodatni, FTA - test immunofluorescencji krętków 1/1350, TPHA - swoisty test hemaglutynacji z krętkiem bładym 1/10240), w 32 tygodniu ciąży trzeciej, została przekazana z oddziału dermatologii na oddział alergologii celem wykonania desensytyzacji na penicylinę. Ze względu na nieznaną czas trwania infekcji, zaplanowano leczenie przeciwniętne, jak w przypadku kiły późnej. Pierwszą dawkę penicyliny benzatynowej (Benzetacil), podano domięśniowo na oddziale dermatologii w 29 tygodniu ciąży, bez działań niepożądanych. Po siedmiu dniach podano domięśniowo drugą dawkę penicyliny benzatynowej, po której po 15 minutach wystąpiły zawroty głowy, wymioty, spadek ciśnienia tętniczego do 80/40 mmHg, z towarzyszącą blednością powłok skórnych i zasinieniem warg. Po podaniu 500 mg bursztynianu hydrokortyzonu (Corhydron) dożylnie i nawodnieniu parenteralnym 0,9% NaCl, uzyskano ustąpienie dolegliwości. Z uwagi na ciążę pacjentki i związany z tym brak możliwości zastosowania leku alternatywnego dla penicyliny w leczeniu kiły późnej, czyli doksycyliny, zdecydowano o konieczności desensytyzacji chorej penicyliną, jako jedynym celowanym lekiem w procesie terapeutycznym. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi diagnostyczno-terapeutycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), w dalszym leczeniu kiły wykorzystano schemat oparty na domięśniowym podawaniu penicyliny prokainowej przez 21 dni w dawce 0,6 mln [4]. Przed wykonaniem desensytyzacji pacjentkę konsultowano ginekologicznie celem oceny stanu płodu. Zgodnie z zaleceniem ginekologicznym przed rozpoczęciem procedury pacjentce podano domięśniowo łącznie 12 mg fosforanu betametazonu (Celeston) w celu przyspieszenia dojrzewania tkanki płucnej płodu, na wypadek konieczności wcześniejszego rozwiązania ciąży. W zabezpieczeniu ginekologiczno-anestezjologicznym, monitorując podstawowe parametry życiowe pacjentki (ciśnienie tętnicze, częstość

akcji serca i wysycenie krwi tętniczej tlenem) oraz tętno płodu za pomocą kardiografii, podawano kolejno wzrastające dawki penicyliny fenoksymetylowej (Oспен) doustnie co 15 minut do dawki docelowej 600 000 j.m., według opracowanego przez autorów schematu (Tabela I).

Po zakończeniu procedury desensytyzacji penicyliną fenoksymetylową, po upływie 30 minut podano domięśniowo pierwszą dawkę (600 000 IU/ml) penicyliny prokainowej, a następnie zaplanowano codzienne podawanie kolejnych dawek penicyliny prokainowej przez kolejne 20 dni zgodnie z wytycznymi PTD [4]. W czasie hospitalizacji podano łącznie dwie dawki, ze względu na wypisanie się pacjentki na własne żądanie z Oddziału, przed zakończeniem leczenia. Proces desensytyzacji przebiegł bez powikłań.

DYSKUSJA

Zarówno penicylina, jak i pozostałe antybiotyki z grupy beta-laktamów są jednymi z nielicznych antybiotyków, które mogą być bezpiecznie stosowane w trakcie ciąży, w tym w leczeniu okołoporodowej choroby wywołanej przez paciorkowce grupy B oraz kiły [7]. Penicylina benzylowa (BPG) zrewolucjonizowała leczenie kiły i drastycznie obniżyła wskaźniki zapadalności oraz jej przebieg we wszystkich stadiach choroby. Około 10% społeczeństwa zgłasza występowanie alergii na penicylinę, wśród nich znajdują się również kobiety ciężarne. Zdarzają się także sytuacje, gdy uczulenie na penicyliny jest rozpoznawane po raz pierwszy w trakcie ciąży. Podstawą do oceny rzeczywistej nadwrażliwości na penicylinę jest dokładny wywiad lekarski, ze szczególnym uwzględnieniem związku pomiędzy wystąpieniem objawów, a czasem podania leku. Reakcje uczulenia na penicylinę, w zależności od mechanizmów immunologicznych i czasu wystąpienia reakcji, możemy podzielić na natychmiastowe (zależne od IgE), przebiegające pod postacią m.in. obrzęku, pokrzywki, skurczu dróg oddechowych oraz zagrażającego życiu wstrząsu anafilaktycznego, a także opóźnione (niezależne od IgE), w przebiegu których najczęściej występuje osutka grudkowo-plamista [8]. W przypadku opisywanej pacjentki objawy wystąpiły w krótkim (< 1 godzina) czasie od podania drugiej dawki penicyliny benzylowej, co może świadczyć o reakcji natychmiastowej, prawdopodobnie zależnej od IgE.

Desensytyzacja jest metodą stosowaną do podawania penicyliny chorym, u których potwierdzono alergię na penicylinę lub obraz kliniczny wskazuje na to zaburzenie. Pomimo tego, że desensytyzacja naraża zarówno matkę, jak i płód na zwiększone ryzyko anafilaksji, korzyści z przeprowadzenia tej procedury przewyższają ryzyko związane z możliwością wrodzonej infekcji kiłą [9]. Desensytyzacja na penicylinę jest stosowana od ponad 50 lat i jest preferowanym sposobem podawania leków u pacjentów z alergią na penicylinę, dla których penicylina została uznana za najlepszą i jedyną możliwość leczenia bez odpowiedniej alternatywy. Opracowano zarówno doustne, jak i dożylnie schematy odczulania. Pierwszy schemat desensytyzacji został opisany w 1985 roku przez *Wendeala i wsp.*, którzy przeprowadzili serię udanych zabiegów desensytyzacji na penicylinę u kobiet w ciąży. Piętnaście ciężarnych kobiet z alergią na penicylinę potwierdzoną testami skórnymi, z których trzynaście miało zakażenie kiłą, było odczulanych na penicylinę schematem, według którego chorym

Tabela I. Schemat przygotowywania zawiesiny penicyliny fenoksymetylowej (1A) oraz indywidualnie opracowany schemat desensytyzacji doustnej z wykorzystaniem penicyliny fenoksymetylowej (Ospen) (1B).

1A. Przygotowywanie zawiesiny						
butelka	750 000 j.m. w 5 ml	rozcieńczanie	stężenie			
butelka A	1 ml zawiesiny wyjściowej	rozcieńczyć do 100 ml	1500 U/ml			
butelka B	2 ml zawiesiny wyjściowej	rozcieńczyć do 20 ml	15000 U/ml			
butelka C	1 ml zawiesiny wyjściowej	bez rozcieńczania	150000 U/ml			
1B. Schemat desensytyzacji doustnej z wykorzystaniem penicyliny fenoksymetylowej						
etap	butelka	stężenie leku		łączny		łącznie j.m.
		j.m./ml	j.m.	ml	czas (min.)	
1	A	1500	150	0,1	0	150
2	A	1500	300	0,2	15	450
3	A	1500	600	0,4	30	1050
4	A	1500	1200	0,8	45	2250
5	A	1500	2400	1,6	60	4650
6	A	1500	4800	3,2	75	9450
7	A	1500	9600	6,4	90	19050
8	A	1500	19200	12,8	105	38250
9	B	15000	38400	2,6	120	76650
10	B	15000	76800	5,1	135	153450
11	B	15000	153600	10,2	150	307050
12	C	150000	307200	2,0	165	614250
13	C	150000	614400	4,1	180	1228650
zakończenie desensytyzacji						
14	po zakończeniu podać penicylinę prokainową 600 000 j.m. domięśniowo lub Ospen 3 razy dziennie po 750 000 j.m.					

Tabela II. Schemat desensytyzacji doustnej penicyliną (mg/ml) wg Sullivana [12].

Etap	Penicylina [mg/ml]	Ilość [ml]	Dawka [mg]	Sumaryczna dawka [mg]
1	0,5	0,1	0,05	0,05
2	0,5	0,2	0,1	0,15
3	0,5	0,4	0,2	0,35
4	0,5	0,8	0,4	0,75
5	0,5	1,6	0,8	1,55
6	0,5	3,2	1,6	3,15
7	0,5	6,4	3,2	6,35
8	5	1,2	6	12,35
9	5	2,4	12	24,35
10	5	5	25	49,35
11	50	1	50	100
12	50	2	100	200
13	50	4	200	400
14	50	8	400	800

podawano coraz większe dawki doustnej penicyliny V. Na zakończenie schematu, kobiety otrzymały pełną dawkę pozajelitowej penicyliny G lub ampicyliny. U około jednej trzeciej opisywanych pacjentek wystąpiły łagodne objawy alergiczne, takie jak uogólniony świąd i/lub pokrzywka, a wszystkie 15 kobiet pomyślnie ukończyło protokół desensytyzacji [10]. W innym badaniu przeprowadzonym przez *Delle i wsp.* dziesięć pacjentek w ciąży z wywiadem głównie o charakterze pokrzywki po zastosowaniu antybiotyków z grupy penicylin, zostało poddanych desensytyzacji. Wszystkie pacjentki w czasie ciąży miały potwierdzone rozpoznanie kiły utajonej późnej lub kiły utajonej o nieznanym czasie trwania. Protokół desensytyzacji był dobrze tolerowany i nie obserwowano działań niepożądanych ani powikłań [11]. W opisanym przypadku opracowano własny schemat podawania penicyliny fenoksymetylowej dawkowej w j.m./ml, ze względu na niedostępność w Polsce preparatu penicyliny podawanego doustnie, w dawkach wycieczonych w mg/ml tak jak w protokole zaproponowanym przez Sullivana [12]. (Tabela II).

Desensytyzacja powinna być prowadzona przez specjalistę w dziedzinie alergologii oraz przy pełnym zabezpieczeniu reanimacyjnym, z uwagi na możliwość wystąpienia anafilaksji. Innym wskazaniem do desensytyzacji jest zakażenie organizmami wielolekoopornymi, które są wrażliwe

tylko na penicyliny lub inne choroby, w których leczeniem z wyboru są penicyliny, jak w niektórych przypadkach zapalenia wsierdza, mukowiscydozie oraz listeriozie [14]. Z kolei przeciwwskazaniem do wykonania desensytyzacji jest wystąpienie istotnych, zagrażających życiu reakcji, takich jak zespół Stevensa-Johnsona, zespół toksycznej nekrolizy naskórki, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi lub reakcje immuno-cytotoksyczne.

Podsumowując, w opisywanym przypadku zastosowano zmodyfikowany protokół desensytyzacji doustnej u kobiety

w ciąży, która wymagała terapii penicyliną w celu wyleczenia kiły. Desensytyzacja była skuteczna i bezpieczna.

PODZIĘKOWANIA

Składamy serdeczne podziękowania dla dr n. med. Wojciecha Szaneckiego oraz prof. dr hab. n. med. Łukasza Krzycha za ginekologiczno-anestezjologiczny nadzór nad pacjentką.

Piśmiennictwo

1. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku – wstępne dane. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego- Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii i Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa 2020. http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019_Wstepne_dane.pdf
2. Boot JM, Oranje AP, De Groot R i wsp. Congenital syphilis. *Int J STD AIDS* 1992; 3: 161–167.
3. American Academy of Pediatrics. Syphilis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012: 690–692.
4. Wojas-Pelc A, Pastuszczak M, Serwin AB i wsp. Syphilis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: early and late syphilis. *Dermatology Review* 2018; 105(5): 563–581.
5. Cernadas JR, Brockow K, Romano A i wsp. European Network of Drug Allergy and the EAAI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010; 65(11): 1357–66.
6. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL i wsp. Drug allergy: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259–73.
7. Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L i wsp. Penicillin Skin Testing, Challenge, and Desensitization in Pregnancy: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020; 42(10): 1254–1261.e3.
8. Kurek M, Poziomkowska-Gęsicka I, Wiśniewska M. Allergic and non-allergic hypersensitivity to antibiotics. Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2018; 5: 23–37.
9. Wu SS, Abraham T, Michaud C i wsp. Fetal response to intramuscular epinephrine for anaphylaxis during maternal penicillin desensitization for secondary syphilis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(16): 2223–2225.
10. Wendel GD Jr, Sánchez PJ, Peters MT i wsp. Identification of *Treponema pallidum* in amniotic fluid and fetal blood from pregnancies complicated by congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 1991; 78(5 cz. 2): 890–895.
11. Dallé J, Ramos MC, Jimenez MF i wsp. Oral Desensitization to Penicillin for the Treatment of Pregnant Women with Syphilis: A Successful Program. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40(1):43–46.
12. Sullivan TJ. Allergy, Principles and Practice. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, editors. *Drug allergy*. St. Louis: Mosby Co 1993:1726–1746
13. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB i wsp. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312(19): 1229–1232.
14. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(4): 352–363.