

Eija Hiltunen-Back

## Tunnistatko kupan?

Kupan aiheuttaja *Treponema pallidum* -spirokeetta tarttuu seksiteitse ja vertikaalisesti äidistä sikiöön. Kuppataartunnat ovat Euroopassa lisääntyneet etenkin miesten välisessä seksissä. Kuppainfektio jaetaan varhais- ja myöhäisvaiheeseen. Tauti etenee vaihteittain, ja oireet ovat moninaisia. Primaarihaava ja ro-seolaihottuma ilmaantuvat ensimmäisen vuoden aikana, jolloin tauti on tartuttava. Sitä seuraa pitkä latentti vaihe, jonka aikana tartunnan saanut on yleensä oireeton. Diagnostiikka perustuu serologisiin testeihin, joiden tulokset voivat infektion alkuvaiheessa olla negatiivisia. Penisilliini on edelleen tehokas kupan hoidossa, ja hoitovastetta seurataan serologisin testein. Sairastetun kupan jälkeen osa serologisista testituloksista jää pysyvästi positiivisiksi, mikä aiheuttaa uusintainfektioiden osalta diagnostisen haasteen. Tartunnan jäljitys on tärkeää, koska infektion itämisaika on pitkä.

**K**uppa (syfilis, lues) on kiehtonut historioitsijoita ja monia taiteilijoita sekä synnyttänyt upeita maalauksia, joissa kuvataan taudin runtelemlia potilaita realistisesti. Monet historian henkilöt ovat itsekin sairastuneet kuppatautiin. Kuppa levisi Euroopassa 1400-luvun lopussa, mutta taudin alkuperästä kiistellään edelleen. Monet maat ovat syyttäneet omasta epidemiastaan naapureitaan, jolloin on puhuttu esimerkiksi ranskan- tai espanjantaudista (1). Kupan aiheuttava *T. pallidum* -spirokeetta löydettiin pimeäkenttämikroskoopin avulla vuonna 1906, ja ensimmäinen serologinen testi julkaistiin vuonna 1910 (1).

Vaikka tauti on tunnettu pitkään, se on maailmanlaajuisesti edelleen haaste terveydenhuollolle. Merkittäväksi infektion tekee sen tarttuminen seksin lisäksi myös vertikaalisesti raskauden aikana hoitamattomasta äidistä sikiöön (2).

### Muuttuva epidemiologia

Merimiehet ja sotilaat levittivät 1900-luvun puolivälissä kuppataartuntoja. Kotoperäiset kuppataartunnat olivat harvinaisia Suomessa 1970-luvulla (3). Neuvostoliiton hajoamisen seurauksena 1990-luvun puolivälissä kuppataartumat lisääntyivät Venäjällä ja Baltian maissa.

Tämä heijastui myös Suomeen, aluksi itärajalta ja myöhemmin pääkaupunkiseudulle.

Suomessa on todettu 1990-luvun puolivälisestä alkaen noin 200 tartuntaa vuosittain. Vuonna 2020 Suomessa ilmoitettiin Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) tartuntatautirekisteriin 207 kuppataartuntaa (ilmaantuvuus 3,7/100 000), joista valtaosa oli kotimaista alkuperää (4). Osa näistä on aiemmin hoidetun kupan serologisia arpia. Tartunnoista 81 % todettiin miehillä, ja valtaosa oli saatu miesten välisessä seksissä. Suurin ilmaantuvuus oli 25–29-vuotiaiden ikäryhmässä (9,0/100 000) (4).

Euroopan tautikeskus (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) on raportoinut vuodesta 2011 alkaen kuppataartusten lisääntyneen miesten välisessä seksissä. Vuonna 2018 raportoitiin Euroopasta 33 927 (7,0/100 000) tartuntaa. Miehillä tartuntoja todettiin yhdeksän kertaa enemmän kuin naisilla, ja näistä 70 % oli saatu miesten välisessä seksissä (5).

### Suuri imitoija etenee vaihteittain

Kuppaa kutsutaan suureksi imitoijaksi sen moninaisten oireiden vuoksi (6). Hoitamaton kuppataartunta etenee vaihteittain, ja vaiheet voi-

**TAULUKKO 1.** Kupan kliiniset vaiheet, oireet ja tavallisimmat erotusdiagnostiset vaihtoehdot.

	Primaarivaihe	Sekundaarivaihe	Latentti eli piilevä vaihe (varhainen, myöhäinen)	Tertiaarivaihe
Oireiden alku	3–4 viikkoa tartunnasta	1,5–2 kuukautta –	1–2 vuotta –	10–20 vuotta
Paikallisoireet	Vähintään yksi kovareunainen haavauma tartuntakohdassa, paikalliset imusolmukkeet	Roseolaihottuma, syfilidit kämmenissä, jalkapohjissa ja limakalvoilla (kuppasyylä, condylomata lata), läiskittäinen kaljuus, äänen käheys, leukoderma	Varhaisessa muodossa voi esiintyä sekundaarivaiheen iho-oireita ohimenevästi, myöhemmin oireeton	Iho, keskushermosto ja sydän
Yleisoireet	–	Yleisoireet: lämpöily, pahoinvointi, lihaskipu, imusolmukesuurentumat	–	–
Erotusdiagnostisesti huomioitavia	Sukuelinherpes, trauma, aftat, sankkerit (LGV, pehmeä sankkeri), syöpä, Behçetin tauti, Crohnin tauti, toistopunoittuma (erythema fixum)	Punatäplähilseily (pityriasis rosea), lääke-eksanteema, viruseksanteemat, psoriaasi, punajäkälä, erythema multiforme, silsa, keratoderma, kondyloomat, pälvikaljuus (alopecia areata)	–	–
S-TrpaAb	–/+	Positiivinen	Positiivinen	Positiivinen
S-KardAb	–/+	Positiivinen	Positiivinen	+/-

LGV = lymphogranuloma venereum; S-TrpaAb = *Treponema pallidum* -vasta-aineet; S-KardAb = kardioliipiinivasta-aineet



**KUVA 1.** Kupan tarkkarajainen primaarihaava peniksen varressa (kuva: HUS, iho- ja allergiasairaala).

vat esiintyä myös osittain päällekkäin (**TAULUKKO 1**). Euroopan tautikeskuksen määritelmän mukaan tauti jaetaan varhaiseen (tartuttava) ja myöhäiseen muotoon. Ensimmäiseen kuuluvat primaari-, sekundaari- ja varhainen piilevä vaihe, ja tartunta on saatu vuoden kuluessa.

Jos tartunta on saatu yli vuosi sitten, puhutaan myöhäiskupasta, joka jaetaan myöhäiseen piilevään ja tertiaarivaiheeseen (7).

Hoitamaton kuppa tarttuu seksin välityksellä ensimmäisen vuoden ajan. Maailman terveysjärjestö WHO kuitenkin määrittelee varhaisen kupan infektiona, jonka kesto on alle kaksi vuotta (8). Raskauden aikana tartunta hoitamattomasta äidistä sikiöön on mahdollinen kaikissa taudin vaiheissa, mutta erityisen suuri riski on varhaisvaiheen taudissa (9).

**Ensioireet.** *T. pallidum*in genomi on pieni, 1,1 miljoonaa emäsparia. Bakteeri pääsee ihotai limakalvovaurion kautta paikalliseen kudokseen, jossa se lisääntyy sekä leviää veri- ja immunestekierron kautta myöhemmässä vaiheessa muualle elimistöön (8). Taudin itämisaika on 10–90 vuorokautta (2).

Kupan ensioireena on 3–4 viikon kuluttua tartunnasta tartuntapaikkaan ilmaantuva pyöreä oireeton ensihaava (**KUVA 1**), johon usein liittyy paikallinen toispuoleinen imusolmukesuurentuma (10). Haavaumia voi olla useampikin, jolloin erotusdiagnostisesti tulee huomioida sukuelinherpes (**TAULUKKO 1**). Kaikki

tartunnan saaneet eivät saa ensihaavaa tai se voi jäädä havaitsematta esimerkiksi emättimessä tai peräaukossa. Ensihaava voi sijaita ekstragenitaalaisesti esimerkiksi suun limakalvolla.

**Sekundaarivaiheen** oireena on tyypillisesti ylävartalon ja käsivarsien alueella esiintyvä kutisematon, läiskäinen ihottuma, joka ilmaantuu muutaman kuukauden päästä ensihaavasta (**KUVA 2**). Harvemmin nähdään kämmenissä, jalkapohjissa tai limakalvoilla esiintyviä syfiliidejä (**KUVA 3**). Yleisoireena voi esiintyä huonovointisuutta ja kuumeilua. Hiusten lähtöä (alopecia, kaljuus) esiintyy myöhemmin sekundaarivaiheessa (**KUVA 4**). Osa potilaista on kuitenkin edelleen oireettomia. Primaari- ja sekundaarivaihetta seuraava piilevä vaihe kestää useita vuosia, jolloin tartunnan saanut on pääosin oireeton.

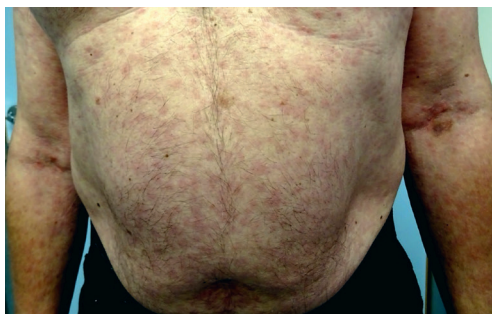
Keskushermosto-oireita voi esiintyä kaikissa taudin vaiheissa. Sekundaarivaiheessa keskushermosto-oireet ovat harvinaisia, mutta aivo-selkäydinnestelöydös voi olla poikkeava jopa kolmanneksella potilaista (11,12). Kupan ainoana oireena voivat olla äkillinen toispuoleinen kuulonmenetyks (syfiliittinen otiitti) tai silmäoireet, tavallisimmin suonikalvoston tulehdus (uveiitti) (13). Keskushermostoinfektio voi aiheuttaa silmän mustuaisen poikkeavuutta, liikehäiriöitä ja näkökenttäpuutoksia.

**Myöhäisvaihe.** Tertiaarivaiheessa potilaalla voi esiintyä neurologisia ja kardiovaskulaarisia oireita. Varsinainen neurosyfiliis jaetaan meningovaskulaariseen ja parenkymaaliseen muotoon. Meningeaalisia oireita ovat päänsärky, niskajäykkyys, pahoinvointi ja sekavuus sekä aivohermo-oireet (14). Parenkymaalisessa tautimuodossa bakteeri aiheuttaa hermosolujen kuoleman aivokudoksessa, ja nämä muutokset ilmaantuvat vasta vuosikymmenten jälkeen. Jos potilaalla on neurologisia oireita, harkitaan jatkotutkimuksena lannepistoa.

Kuppa aiheuttaa oireita eri elinten alueella taudin eri vaiheissa, joten erotusdiagnostisten vaihtoehtojen listakin on pitkä (**TAULUKKO 1**).

## Vaativa diagnosointi

**Seulontatesti.** Diagnosointi perustuu anamneesiin, kliiniseen kuvaan ja serologisiin tutki-



**KUVA 2.** Sekundaarivaiheen kupan aiheuttama roseolaihottuma vatsan ja käsivarsien sisäsyrijen alueella (kuva: HUS, iho- ja allergiasairaala).



**KUVA 3.** Kupan sekundaarivaiheessa esiintyvät syfiliidit kämmenessä (kuva: HUS, iho- ja allergiasairaala).



**KUVA 4.** Kupan aiheuttama läiskittäinen kaljuus taka- raivossa (kuva: HUS, iho- ja allergiasairaala).

muksiin (3). *T. pallidum* -spirokeetan viljely on hidasta ja vaikeaa eikä sovellu diagnosointiin (2). Aiemmin mikrobi pyrittiin tunnistamaan ensihaavasta otetusta märkänäytteestä tyypillisen korkkiruuvimaisen rakenteensa ja liikkeensä perusteella pimeäkenttämikroskoopilla (8). Nykyään kupan seulontatestinä käytetään S-TrpaAb (*T. pallidum* -vasta-aine) -tutkimus-

## Ydinasiat

- ▶ Kupan oireet ovat moninaisia ja esiintyvät eri elimissä taudin vaiheen mukaan.
- ▶ Kuppa on tartuttava seksiteitse ensimmäisen vuoden ajan, mutta tarttuu myös myöhemmin vertikaalisesti äidistä sikiöön.
- ▶ Taudin alkuvaiheessa serologiset tutkimustulokset voivat olla negatiivisia.
- ▶ Mikrobi on herkkä penisilliinille.
- ▶ Hoidon jälkeen osa serologisista testeistä jää pysyvästi positiiviseksi ja kardioliipiin-arvon suureneminen viittaa uuteen tartuntaan.

### TAULUKKO 2. Kuppaseulonnan aiheita.

Raskaana olevat naiset (äitiysneuvola)
Veren-, verituotteiden ja elinluovuttajat
Henkilöt, joilla on todettu seksitauti tai hepatiitti
Henkilöt, jotka käyttävät HIV-estohoitoa (prep-hoito)
Miehet, joilla on miesten välistä seksiä
Seksityöntekijät
Selittämätön ihottuma
Henkilöt, joilla on selittämätön äkillinen näön tai kuulon menetys
Epäselvä meningiitti
Epäselvät neurologiset oireet

ta. Positiivinen löydös viittaa joko aktiiviseen tai aiemmin hoidettuun infektiin. Kun löydös on positiivinen, laboratoriot varmistavat sen toisella spesifisellä testillä (10).

Taudin aktiivisuuden seuraamiseen käytetään kardioliipiinitutkimusta (S-KardAb). *T. pallidum* -vasta-aineet ja kardioliipiini muuttuvat positiivisiksi viimeistään kuuden viikon kuluttua tartunnasta. Jos potilas hakeutuu tutkimuksiin heti ensihaavauman ilmaannuttua, voivat serologisten testien tulokset olla vielä negatiivisia. Tällöin testit kannattaa uusida yhden, kahden ja kuuden viikon kuluttua diagnoosin varmistamiseksi. Sekundaarivaiheen kupassa kaikki serologiset testit ovat jo positiivisia.

Ensioireena ilmenevästä haavasta otetun näytteen tutkimiseen on muualla Euroopassa

käytössä nukleiinihapon monistukseen perustuvia testipaneeleja, joissa samasta näytteestä voidaan todeta kupan lisäksi myös muita genitaalialueen haavaumia aiheuttavia mikrobeja, kuten herpes simplex -virusta (15). Suomessa ei ole ainakaan vielä nukleiinihappomonistukseen perustuvaa kuppadiagnostiikkaa, mikä johtuu vähäisistä tapausmääristämme.

**Uusintainfektio.** Kertaalleen sairastetun ja hoidetun kupan jälkeen serologiset testitulokset jäävät positiivisiksi. Kun potilaasta saadaan positiivinen TrpaAb-vastaus, häneltä tulee tiedustella mahdollisesta aiemmasta kuppahoidosta, jotta vältytään turhilta hoidoilta. Jo kerran hoidetun kupan jälkeen seulontatestinä käytetään kardioliipiinitutkimusta, joka on yleensä uusintainfektiossa reilusti positiivinen (titteri yli 16). HUS:n sukupuolitautien poliklinikassa potilaat, joilla on toistuvia kuppataruntoja, ovat selvästi yleistyneet viime vuosina.

**Seulonta.** Suomessa kuppaa seulotaan äitiysneuvolassa raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana sekä veren, verituotteiden ja elinten luovuttajilta (10). Kuppaserologia tulisi ottaa herkästi HIV-näytteen lisäksi henkilöiltä, jotka hakeutuvat seksitautitesteihin, etenkin miehiltä, joilla on miesten välistä seksiä tai joilla todetaan muu seksitauti. **TAULUKKON 2** on koottu lista tilanteista, joissa eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan tulisi harkita kuppatestausta (15).

## Penisilliini edelleen tehokas hoitovaihtoehto

Penisilliiniä on käytetty kupan hoidossa 1940-luvulta alkaen, ja spirokeetta on pysynyt sille herkkänä. Varhaisvaiheen tauti hoidetaan 2,4 miljoonan ky:n kerta-annoksella pitkävaikutteista bentsatiinibentsyylipenisilliiniä. Annos jaetaan kahteen osaan ja pistetään kumpaankin pakaraan. Latentissa tai myöhäsvaiheen taudissa pistoksia annetaan kolmesti viikon välein. Jos taudin vaihe on epäselvä, käytetään 3 viikon pituista hoitoa.

Harvemmin käytetään enää prokaiinipenisilliiniä, koska hoito vaatii päivittäiset pistokset (**TAULUKKO 3**). Hoidettaessa varhaisvaiheen kuppaa penisilliinipistoksista saattaa seurata

**TAULUKKO 3.** Kupan hoitovaihtoehdot taudin eri vaiheissa.

Lääke	Primaari-, sekundaari- ja varhainen piilevä vaihe	Myöhäinen piilevä ja tertiaari-vaihe Taudin vaihe epäselvä	Huomioitavaa
Bentsatiinibentsyyli-penisilliini	2,4 milj. ky lihakseen kerta-annoksena	2,4 milj. ky lihakseen viikon välein kolme kertaa	Annos jaetaan kahteen osaan ja pistetään molempiin pakaroihin
Prokaiinipenisilliini	1,2 milj. ky lihakseen x 10 vrk	1,2 milj. ky lihakseen x 21 vrk	–
Keftriaksoni	1 g lihakseen x 10 vrk	1 g lihakseen x 21 vrk	Penisilliiniallergiset
Doksisykliini	100 mg suun kautta x 2, 14 vrk	–	Luotettava tutkimusnäyttö tehosta puuttuu

ky = kansainvälistä yksikköä

6–8 tunnin kuluessa kuumereaktio (Herxheimerin reaktio), josta potilasta on hyvä informoida (15). Reaktio johtuu tuhoutuvien spirokeettojen vapauttamista pyrogeenisista aineista, ja sen hoito on oireenmukainen.

Raskauden aikainen kuppa hoidetaan normaaliin tapaan penisilliinillä (10). Penisilliiniallergiset hoidetaan päivittäin keftriaksonilla (TAULUKKO 3). Poikkeustapauksissa, esimerkiksi jos parenteraalinen hoito ei onnistu, voidaan varhaisvaiheen kupan hoidoksi harkita doksisykliiniä 100 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan (10,15). Keskushermosto-oireisen kupan hoidossa käytetään suoneen annettavaa penisilliiniä (15). Atsitromysiiniä käytettiin aiemmin etenkin Yhdysvalloissa kupan hoidossa, mutta hoidon epäonnistumisten ja toisaalta lisääntyvän makrolidiresistenssin vuoksi sitä ei suositella (2,15,16).

### Tartunnanjäljitys ja hoidon jälkeinen seuranta

Kupan yleistyessä ja toisaalta sen pitkän itämisaikan ja oireettomuuden vuoksi tehokas tartunnanjäljitys on tärkeää. Taudin vaiheen mukaan voidaan joutua kartoittamaan seksikumppaneita 1–2 vuotta taaksepäin (10,17). Tartunnanjäljitystä vaikeuttavat ulkomailla hankitut tartunnat ja nykyään yleiset deittisovellukset, joissa esiinnyttäen anonyymeinä. Kuppa luokitellaan yleisvaaralliseksi tartuntataudiksi, ja sen tutkimukset ja hoito ovat potilaalle maksuttomia. Hoitava lääkäri ja mikrobiologinen laboratorio tekevät tartuntatauti-ilmoituksen (18).

Hoidon jälkeen seurataan kardioliipiniarvon pienenemistä (1, 3, 6 ja 12 kk), ja onnistuneen

hoidon merkinä pidetään titterin pienenemistä vähintään kahden laimennoksen verran. Potilaiden, joita on hoidettu taudin varhaisessa vaiheessa, kardioliipiinivasta-ainemääritys saattaa muuttua jopa negatiiviseksi (2,10). Muiden serologisten testien käyttö hoidon jälkeisessä seurannassa on turhaa, koska ne jäävät pysyvästi positiivisiksi. Huolimatta asianmukaisesta hoidosta osan potilaista (15–20 %) serologinen hoitovaste on hidaskäyttävä tai riittämätön, eikä uusintahoidosta ole useinkaan hyötyä (2). Lannepisto voi olla tarpeellinen lisätutkimus, jos epäillään keskushermoston kuppaa tai potilaan hoidonjälkeinen serologinen vaste on huono (9).

### Lopuksi

Kuppa on infektiona tunnettu pitkään, ja keinot sen hävittämiseen ovat olemassa. Ehkäisevää rokotetta ei ole tutkimuksista huolimatta vielä näköpiirissä (8,9). Diagnostiikan ja tehokkaan hoidon pitäisi olla kaikkien saatavilla.

Huolimatta raskauden aikaisesta infektiöseulonnasta Euroopassakin todetaan edelleen noin 60 (1,6/100 000 elävänä syntynyttä) vastasyntyneen kuppatauti vuosittain (5,19). ECDC:n arvion mukaan luku on aliarvioitu, koska kaikissa maissa ei ole luotettavaa raportointijärjestelmää. Globaalisti tilanne on vielä huonompi. Äidin hoitamaton kuppa voi tarttua sikiöön taudin kaikissa vaiheissa ja aiheuttaa keskenmenon, sikiön syntymisen kuolleena tai vammautumisen (20). Tartunta lapseen voidaan kuitenkin tehokkaasti estää äidin tartunnan mahdollisimman varhaisella toteamisella ja hoidolla (20). Suomessakin on ajoittain käytetty

keskustelua raskaana olevien kuppaseulonnan tarpeellisuudesta, mutta onneksi sen lopettamiseen johtaviin toimenpiteisiin ei ole ryhdytty.

Tartuntatautirekisterin tapausmääriä tarkasteltaessa on syytä huomioida kaksi poikkeusryhmää. Esimerkiksi ulkomailla aiemmin hoidettujen henkilöiden positiiviset serologiset löydökset kirjautuvat uusina tapauksina. Toisen poikkeuksen muodostavat henkilöt, joilla todetaan useampi kuin yksi kuppataartunta elinaikanaan. Jälkimmäiset tartunnat jäävät kirjautumatta, mikä johtuu kupan pitkästä (50 vuotta) yhdistelyvälistä rekisterissä (18).

WHO arvioi vuonna 2016 maailmassa olevan noin 6,3 miljoonaa uutta aikuisten kuppataartuntaa. Kupan hoitoon vuosikymmeniä käytetty penisilliini on edelleen halpa ja tehokas, eikä uhkana ole ollut resistenssin kehittyminen kuten esimerkiksi tippurin osalta. Euroopasta on kuitenkin raportoitu viime vuosina bentsatiinibentsyylipenisilliinin ajoittaisista saatavuusongelmista, jotka ovat johtuneet sen valmistuksessa tarvittavien raaka-aineiden pulasta sitä enää valmistavissa muutamissa tehtaissa (16). Hyviä penisilliinihoidon vaihtoehtoja ei kuitenkaan ole, mikä vaatii nyt pikaista ratkaisua. ■

**EIJA HILTUNEN-BACK, dosentti, iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkäri**

HUS, Tulehduskeskus, iho- ja allergiasairaala  
Helsingin yliopisto

**VASTUUTOIMITTAJA**

Helka Parviainen

**SIDONNAISUUDET**

**Eija Hiltunen-Back:** Apuraha (GSK), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Immuno diagnostic Oy, Filha ry, Novartis Finland Oy/Sandoz, MSD Finland Oy), luottamustoimet (Sukupuolitautilien vastustamisyhdistys ry, International Union against STIs (IUSTI))

**KIRJALLISUUTTA**

1. Tampa M, Sarbu I, Matei C, ym. Brief history of syphilis. *J Med Life* 2014;7:4–10.
2. Hook EW. Syphilis. *Lancet* 2017;389:1550–7.
3. Reunala T, Hiltunen-Back E. Kupan ja tippurin muuttuva tartuntakirjo ja hoito. *Duodecim* 2002;118:1374–80.
4. Tartuntataudit Suomessa 2020. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus 2020. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/seurantajarjestelmat-ja-rekisterit/tartuntatautirekisteri/tartuntatautilien-esintyvyytilastot>.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis - annual epidemiological report for 2018. Tukholma: ECDC 2020.
6. Çakmak SK, Tamer E, Karadağ AS, ym. Syphilis: a great imitator. *Clin Dermatol* 2019;37:182–91.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. EU case definitions. Tukholma: ECDC 2018. <https://ecdc.europa.eu/infectious-diseases-public-health/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>.
8. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, ym. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17073.
9. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med* 2020;382:845–54.
10. Seksitaudit. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Sukupuolitautilien Vastustamisyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 8.5.2018]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
11. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, ym. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369–76.
12. Uibu M, Pasternack R, Seppälä I, ym. Salakavala neurosyfilis. *Duodecim* 2006;122:3017–21.
13. Hieta N, Lehtonen T, Kaasinen V. Silmäoireinen kuppa. *Duodecim* 2017;133:2014–7.
14. Ylikallio E, Heikinheimo T, Anttila VJ, ym. Neurosyfiliksen monet kasvot. *Duodecim* 2014;130:589–93.
15. Janier M, Unemo M, Dupin N, ym. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:574–88.
16. Spiteri G, Unemo M, Mardh O, ym. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol Infect* 2019;147:1–8.
17. Tiplica GS, Radcliffe K, Evans C, ym. European Guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1251–7.
18. Ilmoitettavat taudit ja mikrobit. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus 2020. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/seurantajarjestelmat-ja-rekisterit/tartuntatautirekisteri/ ilmoitettavat-taudit-ja-mikrobit>.
19. Keuning MW, Kamp GA, Dorigo-Zetsma JW, ym. Congenital syphilis, the great imitator. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e173–9.
20. Leipälä J, Aho I, Haula T, ym. Alkurasikauden infektioseulonta. *Suom Lääkäril* 2014;69:1227–31.