

Appetizer

Klamydia og gonorré er det, vi ofte nøjes med at teste for, selvom henvendelsen indledes med: "Jeg har aftalt med min kæreste, vi skal testes for det hele!" Måske skal vi begynde at tænke mere på syfilis – og ikke kun, når vi samtidig tænker HIV. Artiklen er desværre aktuell pga. stigende forekomst af denne tidligere sjældne kønssygdom.

Syfilis (lues) i sekundært stadie hos kvinde



● Af Carsten Sauer Mikkelsen, Helene Ringe Holmgren, Jakob Eli Borch, Josefine Bandier, Henrik Lohrentzen og Peter Bjerring



Kontakt

c.s.mikkelsen@hotmail.com

Biografi

Carsten Sauer Mikkelsen, speciallæge i dermatovenerologi, Hudklinikken i Brønderslev.

Helene Ringe Holmgren, speciallæge i dermatovenerologi, Hudklinikken Frederikshavn.

Jakob E. Borch, ph.d., speciallæge i dermatovenerologi, Hudklinikken Kastrup.

Josefine Bandier, Phd, læge, Hud – og Allergifdelingen, Herlev og Gentofte Hospital.

Henrik Lohrentzen, overlæge, Dermatovenerologisk Afdeling, Marselisborg Hospital, Aarhus Universitetshospital.

Peter Bjerring, professor, dr.med., cheflæge, Møhlholm Privathospital.

RESUME: Ung gravid kvinde af mellemøstlig herkomst præsenterede sig med genital chanker, roseola syfilitica og karakteristisk psoriasiformt udslæt i håndflader og fodsåler. Serologisk undersøgelse var forenelig med sekundær syfilis. Patienten blev behandlet med penicillin med god klinisk effekt. Patienten valgte at abortere.

Forekomsten af syfilis er stigende og bør være obligatorisk ved enhver venerologisk undersøgelse. Diagnosen baseres på klinisk mistanke baseret på ofte meget karakteristiske fund og serologiske tests.

MÅNEDSSKRIFT
for almen praksis

En tidligere rask kvinde fra Mellemosten i starten af tyverne søgte gynækologisk vurdering med henblik på et elektivt indgreb. Hun var gravid i 8. uge. Hun forklarede, at hun ca. 30 dage forinden havde været hos en praktiserende læge med henblik på vurdering af sårdannelse i skridtet. Praktiserende læge opfattede disse som herpes, men den antivirale behandling havde ingen effekt overhovedet. Senere var tilkommet hudforandringer svarende til håndflader og fodsåler (se kliniske fotos) samt en uøm forstørret lymfeknude i lyskere regionen.

På undersøgelsestidspunktet blev fundet multiple indurerede, uømme papler og noduli op til 8 mm's størrelse lokaliseret svarende til labia minores og anogenitalt. Disse var kendetegnet ved en lysere overflade end den omgivende slimhinde. I højre lyskere region palperes en ca. 25 x 20 mm stor uøm lymfeknude. Desuden observeredes et rødt, stedvist brunligt papuløst eksantem lokaliseret svarende til håndflader og fodsåler.

Patienten havde ingen kendt arvelig disposition til autoimmun lidelse, og hun opfyldte heller ikke de diagnostiske kriterier for Mb

Syfilis blev bragt til Europa fra Amerika med Columbus' mænd.



Foto 1 /

Kliniske fotos af gravid patient med kutane manifestationer med syfilis i håndflader og fodsåler.

Foto: xxx

Behcet. Mb Reiter (SARA) var også med i de diagnostiske overvejelser i starten.

Forandringer blev initialt behandlet med salve Elocom uden overbevisende effekt.

På baggrund af ovenstående fund bestiltes syfilis-screening, og der blev taget en 4 mm stansebiopsi svarende til labia minora. Biopsien viste epidermal hyperplasi og intraepidermal neutrofil inflammation.

Serologien var positiv for RPR (Rapid Plasma Reagin) og TPPA (Treponema Pallidum antistof) med titer på 5.120.

Serologien var fuldt forenelig med sekundær syfilis. Der fandtes ved udvidet objektiv undersøgelse ikke andre kutane manifestationer på syfilis.

I forbindelse med smitteopsporing blev patientens daværende partner kontaktet. Han kunne oplyse, at han inden for de seneste 12 måneder havde haft ca. 50 forskellige kvindelige partnere. De seksuelle partnere kom primært fra Vesteuropa.

De seneste 3 måneder havde han dog kun haft seksuel kontakt med indekspatienten.

Partneren havde ingen tegn til syfilitiske hudmanifestationer, men mistanke til herpes grundet vesikler ved penisroden.

Begge fik foretaget bred venerologisk screening for syfilis, klamydia, gonorré, HIV samt undersøgelse for hepatitis.

Indekspatienten blev testet positiv for tidligere behandlet hepatitis



Alle genitalsår er syfilis, indtil det modsatte er bevist!

B, og partneren var positiv for HSV-2 i vesikler på penis. Partneren havde desuden positiv RPR og TPPA med titer på >20.480 . Alle øvrige serologiske undersøgelser og podninger var normale.

Begge fik foretaget spinalpunktur på infektionsmedicinsk afdeling. Indekspatienten havde lavt TPPA-titer i spinalvæsken (<5), men hos partneren var denne så forhøjet (>40), at man ikke med sikkerhed kunne udelukke neurosyfilis.

Begge fik behandling med penicillin 5 mio. IE $\times 4$ i 2 uger. Behandlingen foregik ukompliceret og ingen udviklede Herxheimers reaktion. Herxheimers reaktion menes at være udløst af frigivelse af endotoxinlignende substanser, når et stort antal af *Treponema pallidum* bliver dræbt af den antibiotiske behandling, der blandt andet kan resultere i et højrodt udslæt, feber, almen utilpashed og takykardi.

Indekspatienten valgte at abortere.

Desværre var der ikke fremmøde ved den planlagte opfølgende konsultation, hvorfor den efterfølgende serologi ikke kan beskrives.

Boks 1 /

Syfilis' historie

1492: Syfilis blev bragt til Europa fra Amerika med Columbus' mænd og spredte sig som en epidemi rundt i Europa i 1490'erne.

1800-tallet: Syfilis blev igen meget udbredt, især i de tætbefolkede byer.

1943: De første syfilis-syge patienter behandles med penicillin.

1980'erne faldt forekomsten af syfilis, og fra midten af 1990'erne var syfilis stort set udryddet.

2001-2004 og 2007-2011 steg antallet af syfilistilfælde, og i 2013 blev der konstateret 352 tilfælde af syfilis i Danmark.

Diskussion

Syfilis skyldes infektion med den selektivt human-patogene spiralformede bakterie (spirokæt), *Treponema Pallidum*, der overføres ved seksuel kontakt eller via vertikal smitte, som kan finde sted i hele graviditeten. Smitten sker ved hæmatogen spredning af treponemer gennem placenta. I transfusionsblod kan bakterien overleve i op til 3

døgn, men i praksis ses ikke smitte, hvorfor donorblod ikke længere screenes for syfilis i Norge baseret på en dansk undersøgelse.

Da bakterien kun måler $0,1 \times 5-15 \mu\text{m}$, er det uden for lysmikroskopets opnåelige opløsningsevne, også ved anvendelse af olieimmersion. Bakterien kan derfor kun ses i et mørkefeltsmikroskop som en bevægelig, lysende lang, hvidlig spiral-





Sygdommen kan i lang tid forløbe uden symptomer.

formet bakterie med regelmæssige vindinger på mørk baggrund. De fleste dermato-venerologer behersker denne undersøgelse. *Treponema Pallidum* kan ikke dyrkes. Ved hudbiopsi fra ikke-helende ulceration kan der histopatologisk findes et plasmacelleinfiltrat, og supplerende immunhistokemisk specialfarvning med antitreponemale antistoffer mærket med fluorescerende farvestoffer kan udføres på nogle patologiske afdelinger til påvisning af *Treponema Pallidum*. Delingstiden er omkring 30 timer, hvilket forklarer den lange inkubationstid på ca. 3 uger (9-90 dage), samt nødvendigheden af langvarig behandling. Syfilisdiagnosen stilles ved direkte påvisning af *Treponema Pallidum* ved mørkefeltmikroskop eller ved serologi.

Alle patienter med mistanke til syfilis skal ud over syfilis-specifikke undersøgelser have tilbudt fuld venerologisk undersøgelse inklusive podning for gonorré (mænd: podning fra tonsil, urethra og rectum/kvinder: podning fra tonsil, cervix, urethra og rectum), klamydia (mænd: podning fra urethra eventuelt rectum (homoseksuelle))/kvinder: podning fra urethra og cervix) og HIV-undersøgelse. Anoskopi bør overvejes ved analt coitus mhp. chanker og kondylomer. I forbindelse med anamneseoptagelsen skal inddrages oplysninger omhandlende smitteopsporing, om patient er bloddonor (hvis ja sidste datoer for bloddonation), samt om der er givet antibiotisk behandling i forløbet.

Smitteopsporing er meget vigtig, og opsporingstiden er afhængig af syfilis-stadium. Hvorvidt smitteopsporing sker lokalt eller i dermato-venerologisk regi afhænger af lokale forhold og erfaring og interesse.

For primær syfilis (se definition nedenfor) foretages opsporing for forudgående 3 måneder, mens det for senere stadier er vanskeligere at opgive præcis, hvor lang tid man skal gå tilbage. For syfilis i sekundærstadiet mindst 6 måneder og for latent syfilis år. Specielt ved senstadier hos kvinder kan det eventuelt komme på tale at undersøge patientens børn.

Hvis det mistænkes, at patienten har syfilis i sekundært eller tertiært stadium, bør der foretages supplerende oftalmoskopisk, neurologisk og kardiologisk undersøgelse.

Der bør foretages lumbalpunktur ved mistanke om neurosyfilis, syfilis ud over 1-2 års varighed, ved positiv syfilis-serologi med ukendt smittetidspunkt, ved kongenit syfilis og positiv WR 2 år efter behandling af tidlig syfilis.

Syfilis behandles med højdosis penicillin. Dosis og varighed er afhængigt af stadium. I forbindelse med penicillinbehandlingen kan der det første behandlingsdøgn udvikles en såkaldt Herxheimers reaktion med febrilia, almen sygdomsfølelse, kulderystelser, halssmerter,



I sjældne tilfælde smitter syfilis fra en gravid kvinde til hendes barn



kvalme, opkastning, diarré, ledsmerter og opblussen af roseolae ved syfilis i sekundærstadiet.

Patienter med syfilis bør kontrolleres klinisk og serologisk 1, 3 og 6 måneder efter endt behandling med STS. Herefter hver 6. måned. Efter 24 måneder tages fuld undersøgelse. Patient kan afsluttes efter 24 måneder, såfremt der kun resterer reaktivitet i AFG eller FTA-ABS.

Ved primær og sekundær syfilis kan seksuelt samvær genoptages, når behandlingen er givet, og sår og eller hud-/slimhindemanifestationer er forsvundet.

Syfilis inddeles i 3 symptomgivende stadier, primær syfilis, sekundær syfilis og tertiær syfilis. Sygdommen er smittefarlig i de første 2 år, dvs. i primær- og sekundærstadiet og i det tidlige latente stadie.

Primær syfilis

Seksuelt overført syfilis giver i løbet af ca. 3 uger anledning til et uømt, ofte indureret, rundt eller ovalt sår målende ca. 10 mm (chancker). Multiple chankere kan være til stede.

Alle genitalsår er syfilis, indtil det modsatte er bevist! Ved fund af genitale sår bør der ud over sædvanlige undersøgelser ved sår også undersøges serologisk for syfilis.

Sårets lokalisation vil afhænge af, hvordan den seksuelle kontakt har været (fx i kvindens skede, penis, endetarm, mund, læbe, tunge og svælg). Få dage efter chanckeren ses vil der udvikles uømme, hævede regionale lymfeknuder (drabant adenit).

Ubehandlet kan bakterien spredes hæmatogent og give anledning til sekundær syfilis.

Sekundær syfilis

Vil typisk ses 6-8 uger (senest 6 måneder) efter smittetidspunktet. Chanckeren kan fortsat være til stede. Der kan ses roseola syphilitica, der er et bleg-rødt, diskret, makulært plettet trunkalt eksantem. Senere kan udslættet blive mere infiltreret, rødbrunt og papuløst (papuløse syphilid). Der kan svarende til håndflader og fodsåler ses et skællende, psoriasiformt papuløst udslæt, der nærmest er patognomonisk for sekundær syfilis. Anogenitalt kan der ses forandringer, der ligner fladeformede kondylomer (condyloma lata). Der vil ofte være generaliseret lymfadenopati.

Pletvis alopeci eller mere diffust defluvium kan ses.

Sygdommen kan i lang tid forløbe uden symptomer og kan i sådanne tilfælde kun opdages gennem blodprøveundersøgelser. Denne tilstand kaldes latent syfilis og kan udvikle sig til tertiær syfilis.

Tertiær syfilis

Måneder til år efter primær smitte (typisk 5-20 år). I tertiærstadiet er der risiko for udvikling af bl.a. neurosyfilis, dementia paralytica (hurtigt progredierende demens med paranoide, megalomane træk), tabes dorsalis eller syfilitisk myelopati og kardiovaskulær syfilis med infektion i aortaklapperne.

Skema 1 /

Syfilis-serologi, erhvervet syfilis

Stadium	WR	RPR	AF-M	AF-G	FTA-IgG	FTA-IgM
Inkubation	0	0	0	0	0	0
Tidlig primær	0	0	0 - 3+	0	0	0 - 1+
Sen primær	0 - 10	0-8	2-8	0-8	0 - 3+	1+ - 2+
Sekundær og tidlig latent (<1 år)	8 - 15	4 - 256	8-0	6-16	3+ - 4+	2+ - 0
Sen latent (>1 år)	9-1	16 - 2	0	9-3	3+ - 4+	0
Neurosyfilis	> 15	> 256	0	> 16	3+ - 4+	0
Behandlet primær	Neg. efter 1-3 mdr.			Kan blive neg.		
Behandlet sekundær + tidlig latent	Neg. efter 3-6 mdr.			Ofte serologisk >10 år		
Behandlet tertiær	Neg. efter nogle år			Ofte serologisk >10 år		
Insufficient behandlet	Kan blive negativ, men kommer igen					

Skema modificeret efter SSI: Diagnostisk Håndbog 5. udgave 2004

Syfilis og graviditet:

I sjældne tilfælde smitter syfilis fra en gravid kvinde til hendes barn. Teoretisk kan syfilis smitte ved blodtransfusion, men dette er ikke set i Danmark i mange år.

På grund af flere nye tilfælde af syfilis har man siden 2010 genindført rutinemæssige undersøgelser af alle gravide.

Antallet af heteroseksuelt smittede er stigende og sygdommen optræder ikke længere primært hos MSM (men having sex with men), men også hos yngre heteroseksuelle mænd og kvinder. Efter en hensygnende periode synes "the great pretender", syfilis at være tilbage og kendskab til sygdommens varierende fremtrædelsesformer vil være en forudsætning for ikke at overse symptomer og uforvarende tillade sygdomsprogression eller smitte. ●

Økonomiske interessekonflikter: ingen angivet