



'Toen kwam de aap uit de mouw'

E.L.M. van Rooijen¹, L.A.A. Gerbens², M.V. Starink², E.H. Jaspars³, M.L. Siegenbeek van Heukelom²

'The physician who knows syphilis knows medicine', zei Sir William Osler aan het begin van de 20e eeuw als teken dat de ziekte vele klinische uitingsvormen kent. Tot de dag van vandaag blijft syfilis de 'aap onder de dermatosen' en wordt ook wel 'the great imitator' genoemd waardoor de diagnose in een grote groep differentiaal diagnosen thuishoort.

CASUS

Op de polikliniek Dermatologie van het Amsterdam UMC werd een man gezien van 65 jaar, bekend met o.a. diabetes mellitus type II, ischemische cardiomyopathie met daarbij een ICD-implantaat, en jicht. Patiënt werd verwezen door Interne geneeskunde in verband met een uitgebreid huidbeeld en algehele malaise waarbij gedacht werd aan een systeemziekte of maligniteit. Er was op dat moment reeds aanvullend onderzoek ingezet via bloedonderzoek, en een CT-scan en beenmergbipt waren ingepland.

Anamnestic had patiënt sinds circa 6 weken last van donkerrode, verheven, jeukende en pijnlijke bulten, die waren begonnen op de romp en inmiddels waren uitgebreid over het gehele lichaam, inclusief gelaat en behaarde hoofdhuid. Tevens had hij last van hevige vermoeidheid, nachtzweeten zonder koorts, algehele malaise met artralgie en 7kg gewichtsverlies.

Bij dermatologisch onderzoek werden gedissemineerd over het lichaam en gelaat lenticulaire matig scherp tot scherp begren-

de livide, deels crusteuze papels en noduli gezien die pijnlijk waren bij palpatie. Daarnaast op de handpalmen enkele subtiele papels en maculae, geen target laesies. (afbeelding 1 t/m 3). Er was geen sprake van lymfadenopathie.

Voor deze klachten had patiënt al een perifeer dermatoloog bezocht die een huidbiopt afnam onder de differentiële diagnose: cutaan lymfoom, leukemia cutis, sarcoïdose en psoriasis. Hierin werd een neutrofiele dermatose gezien. Patiënt werd sinds 10 dagen behandeld met clobetasol 0,5% crème 1dd op het lichaam en mometason crème 1dd in het gelaat, zonder effect. Differentiaal diagnostisch werd door ons dan ook gedacht aan een neutrofiele dermatose (zoals een M. Sweet), mogelijk in het kader bij een onderliggende (hematologische) maligniteit, systemische lupus erythematoses (SLE), inflammatoire bowel disease (IBD), geneesmiddelen geïnduceerd, of een infectie. Er werden nieuwe bipten genomen voor histologisch en immunofluorescentie (IF) onderzoek. Histologisch werd een vergelijkbaar beeld als in het eerder afgenomen bipt gezien met in de dermis een dieprekend perivascular en interstitieel



Afbeelding 1.



Afbeelding 2.

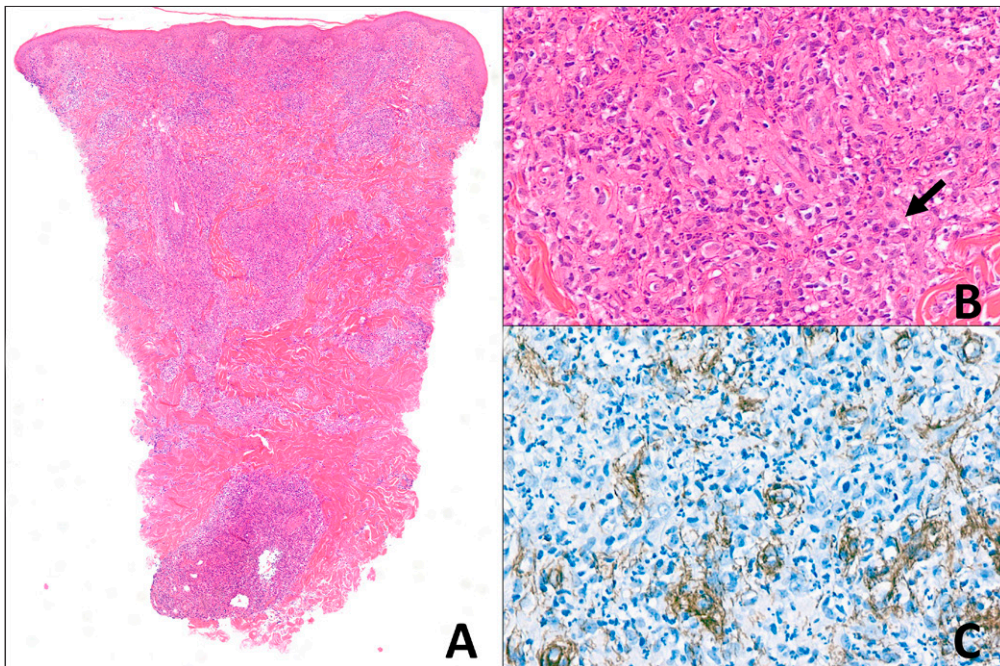


Afbeelding 3.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum, Amsterdam

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC



Afbeelding 4.

gemengdcellig infiltraat met uitgesproken granulocyttaire component en kernpuin (afbeelding 4A en B). Gezien de diffuse aard van de ontsteking zonder duidelijke weefsel schade en de negatieve PAS en Gram kleuringen werd in eerste instantie een infectieus proces onwaarschijnlijk geacht waarna de diagnose neutrofiele dermatose werd gesteld en, hoewel niet geheel typisch, geduid als passend bij M. Sweet. Mede gezien de negatieve bevindingen bij directe immunofluorescentie leek een neutrofiele dermatose in het kader van SLE minder waarschijnlijk.

Het laboratoriumonderzoek toonde een BSE van 34 mm/U, CRP van 93 mg/L zonder leukocytose en een milde lymfopenie ($1.24 \times 10^9/L$). HIV-test was negatief. In overleg met Interne geneeskunde werd gestart met prednisolon 1dd45mg (0.5mg/kg/dag) onder de werkdiagnose M. Sweet.

Patiënt werd een week na het bezoek aan de polikliniek opgenomen op de afdeling Interne geneeskunde i.v.m. COVID-19 infectie waarbij zijn algehele conditie was verslechterd en er ook sprake was van verwardheid.

Op de huid waren de eerder beschreven papels en noduli geëvolueerd tot ulcera (afbeelding 5) en de eerdergenoemde huidafwijkingen op de handpalmen werden opnieuw waargenomen. Lues werd aan de differentiële diagnose toegevoegd en serologie werd ingezet. *Treponema pallidum* antistoffen bleken positief met een VDRL van 1:128, waarbij dit op basis van het klinisch beeld met tal van ulceraties werd geclassificeerd als lues maligna.

Een aanvullende immunohistochemische kleuring, specifiek voor spirochetten op het biopt toonde een massale hoeveelheid micro-organismen (afbeelding 4C).

Vanwege verwardheid werd de neuroloog in consult gevraagd; echter, er waren geen aanwijzingen voor neuro-lues en dit werd na een lumbaalpunctie definitief uitgeslo-



Afbeelding 5.

ten. Bij navraag bleek patiënt MSM-contacten te hebben. Partnerwaarschuwing heeft daarna plaatsgevonden en aanvullende soa diagnostiek toonde een anale lymfogranuloma venereum (LGV). Patiënt is vervolgens respectievelijk behandeld met eenmalig 2.4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline i.m. en doxycycline 2dd100mg gedurende 21 dagen. In verband met een te verwachte Jarisch-Herxheimer reactie werd ervoor gekozen om de prednisolon rondom de gift penicilline te continueren en een dag later te staken. Na behandeling herstelde zijn huidbeeld en algehele conditie grotendeels binnen enkele dagen en volledig binnen enkele weken. De VDRL-titer werd protocollair vervolgd en daalde zoals verwacht, waarna patiënt in relatief goede gezondheid uit verdere controles kon worden ontslagen. Het al ingezette aanvullend onderzoek van Interne geneeskunde toonde geen andere oorzaak voor de klachten. In het bijzonder geen maligniteit of een systeemziekte, waar aanvankelijk aan werd gedacht.

BESPREKING

Lues maligna is een zeldzame, agressievere vorm van secundaire lues (syfilis stadium II), veroorzaakt door *Treponema pallidum*. Het wordt onderscheiden van de meer klassieke vorm door een uitgebreider klinisch beeld met ulcererende en soms necrotische huidafwijkingen i.c.m. systemische klachten zoals koorts en algehele malaise. De afwijkingen zitten voornamelijk op de romp en extremiteiten maar ook gelaat, de scalp, handpalmen en voetzolen alsmede slijmvliezen kunnen betrokken zijn.

De diagnostische criteria voor lues maligna zijn een passende clinicopathologische correlatie i.c.m. een hoge VDRL-titer, een acute en ernstige Jarisch-Herxheimer reactie, en een snelle verbetering van het klinisch beeld na behandeling met benzathinebenzylpenicilline. [1]

De meeste vormen van lues maligna worden beschreven bij

immuun gecompromitteerde patiënten, voornamelijk met hiv. Echter, in de literatuur worden ook meerdere casus van lues maligna bij immuun competente patiënten beschreven. [2] Een systematische review van Wibisono et al beschrijft 45 casus met lues maligna tussen 2014 en 2018. Drieëndertig patiënten (73%) waren hiv-positief, waarvan de meerderheid met een CD4 getal < 500 cellen/mm³. De overige 12 patiënten (26%) waren hiv-negatief, de helft hiervan had comorbiditeiten zoals diabetes mellitus, alcohol- en/of drugsmisbruik, psoriasis en hepatitis.

Lues maligna wordt waarschijnlijk vaker gezien bij immuun gecompromitteerde patiënten vanwege een hogere virulentie van *Treponema pallidum* en een abnormale immuunrespons binnen deze groep. Ook de hierboven beschreven comorbiditeiten dragen waarschijnlijk bij aan deze abnormale immuunrespons waardoor het klinisch beeld verergert. [2]

Het histologisch beeld bij secundaire lues is zeer variabel, plasmacellen en enige zwelling van de vaatwanden zijn doorgaans wel aanwezig, maar de mate daarvan kan sterk wisselen en net als in de biopten bij deze patiënt overschaduwd worden door andere kenmerken, waardoor het klinisch en histologisch beeld vele andere dermatosen kan imiteren. [3] Een dicht dominant neutrofiel infiltraat gelijkend op het Sweet syndroom is zeer ongewoon, maar in zeldzame casus beschreven. [4] Een goede clinicopathologische correlatie en laagdrempelig immuunhistochemisch onderzoek inzetten is dus belangrijk voor het stellen van de diagnose.

Nadat neurolyus is uitgesloten is de behandeling voor zowel immuun competente als immuun gecompromitteerde patiënten hetzelfde als bij een klassieke lues stadium II, namelijk eenmalig 2.4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline i.m. [5] Bij behandeling moet rekening gehouden worden met het optreden van een Jarisch Herxheimer reactie. Dit is een acute, (meestal) self-limiting inflammatoire reactie waarbij binnen enkele uren na antibiotische behandeling een verergering van het klinisch beeld optreedt met toename van de cutane laesies in combinatie met systemische klachten als koorts, hoofdpijn, myalgieën, tachycardie en hyperventilatie. Dit is een bekend fenomeen bij behandeling van een secundaire lues wanneer er sprake is van een hoge VDRL-titer en wordt vaker gezien bij patiënten met lues maligna. [6]

CONCLUSIE

Deze casus illustreert dat de diagnose syfilis als 'great imitator', en in het bijzonder lues maligna, niet in de differentiële diagnose mag ontbreken bij patiënten met gedissemineerde en ulceratieve huidafwijkingen in combinatie met systemische klachten. Ook wanneer zij immuun competent zijn maar comorbiditeiten hebben waarvan beschreven is dat het kans hierop mogelijk vergroot. Als 'aap onder de dermatosen' blijft

het een uitdaging de diagnose a vue te stellen maar een gedegen (seksuele) anamnese en relatief simpel bloedonderzoek had onze patiënt mogelijk veel onnodig aanvullend onderzoek gescheeld.

SAMENVATTING

In dit artikel bespreken wij een patiënt die ulceratieve huidafwijkingen ontwikkelde in combinatie met systemische symptomen. Zowel klinisch als histopathologisch werd niet direct aan een secundaire lues (syfilis stadium II) gedacht. Deze diagnose werd uiteindelijk serologisch en met aanvullende immunohistochemie bevestigd en op basis van het klinisch beeld werd de diagnose lues maligna gesteld. Dit is een zeldzame, agressievere variant van een secundaire syfilis die zich kenmerkt door ulceratieve en necrotische huidafwijkingen i.c.m. systemische symptomen. Het wordt meestal gezien bij immuun gecompromitteerde patiënten maar in toenemende aantallen ook bij immuun competente patiënten beschreven. Bij de behandeling van secundaire lues moet men bedacht zijn op een Jarisch-Herxheimer reactie binnen de eerste uren van therapie. In de regel verbeteren de symptomen na behandeling snel binnen enkele dagen tot weken.

LITERATUUR

1. Fisher DA, et al. Lues maligna. Presentation of a case and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1969; 99:70-73.
2. Wibisono O, et al. Malignant syphilis: A systematic review of the case reports published in 2014-2018. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021 May 17;S1578-2190(21)00174-8.
3. Cid PM, et al. Pathologically confirmed malignant syphilis using immunohistochemical staining: report of 3 cases and review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2014 Feb;41(2):94-7.
4. Jordaan HF, Cilliers J. Secondary syphilis mimicking Sweet syndrome. *Br J Dermatol.* 1986(115):495-496
5. Janier M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:1581-1593.
6. Arando M, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Oct;32(10):1791-1795.

CORRESPONDENTIEADRES

Lisette van Rooijen

E-mail: e.l.m.vanrooijen@amsterdamumc.nl