



Neurolues

E.M.M. Oyen¹, C.J.M. Henquet²

Neurolues, een variant waarbij het zenuwstelsel betrokken is, kan in ieder luesstadium kan voorkomen. Klassiek gezien is het een vorm van tertiaire lues. Herkenning en diagnostiek zijn cruciaal om de diagnose te kunnen stellen en de juiste stadiëring te kunnen bepalen. Dit blijkt uitdagend. Enerzijds zit deze uitdaging in het herkennen van de symptomen zelf, anderzijds in de verscheidenheid en interpretatie van diagnostische tests. In dit artikel worden twee patiënten gepresenteerd waarbij er sprake was van een diagnostische vertraging. We lichten ook de vele manifestaties van lues en specifiek neurolues toe.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Casus 1

Een 38-jarige vrouw presenteerde zich voor een second opinion op de poli dermatologie van het MUMC+ met een asymptomatische erythemateuze huiduitslag sinds 2 maanden bestaand. Deze uitslag bevond zich aanvankelijk frontaal en verspreidde zich na enkele dagen naar de romp en bovenste extremiteiten. Gelijktijdig had zij een snel progressieve, pleksgewijze alopecie ontwikkeld waarvoor zij ten tijde van het consult een haarstukje droeg. Zij was niet ziek geweest en had geen koorts gehad. Elders werd zij behandeld met mome-tason vetzalf, koelzalf, orale antihistaminica en een prednison

stootkuur van 5 dagen 20mg/dag. Dit had geen effect. Uit de seksuele anamnese kwam naar voren dat patiënte sinds 12 jaar getrouwd was met een mannelijke partner en geen wisselende seksuele contacten had.

Bij inspectie zagen wij verspreid over de romp multipele erythemateuze tot livide gekleurde plaques. Haar zwarte tatoeages waren palpabel en hierin zagen wij opvallende squamae en enkele vlakke noduli. Anamnestic waren haar tatoeages eerder nog meer verheven. De haren waren kort geschoren. Op het behaarde hoofd werden multipele, onregelmatige nummulair grote kale gebieden gezien met hierin afwisselend korte donkere en lichte vellus haren zichtbaar (*moth-eaten alopecie*). Differentiaal diagnostisch werd er gedacht aan syfilis, granuloma annulare disseminatum en sarcoidosis cutis.

Revisie van het histopathologisch onderzoek van een huidbiopt elders toonde een gemengd oppervlakkige en diepe ontsteking met reuscellen, zonder circumscripte granulomen; waarbij in eerste instantie werd gedacht aan een infectieuze oorzaak. Patiënte werd verwezen naar de oogarts vanwege de differentiaal diagnose van een sarcoidosis cutis en vanwege droge- en jeukende ogen. De oogarts stelde de diagnose panuveïtis, passend bij een sarcoidose dan wel een oculaire syfilis. Patiënte werd naar de neuroloog verwezen om neurologische betrokkenheid uit te sluiten. Er werden geen neurologische afwijkingen gevonden bij anamnese en het lichamelijk onderzoek.

Medisch microbiologisch onderzoek in het serum van het bloed toonde een positieve Fluorescent Treponemal antibody absorption (FTA) met een Treponema pallidum Particle Agglutination (TPPA) van 1:163840 (Heerlen); een Treponema pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) van 1:81920 (Maastricht); een Rapid Plasma Reagent (RPR) van 1:256. Dit was passend bij een vroege syfilis of een actieve latente orgaan syfilis. Opvallend was dat 1,5 jaar eerder haar syfilis screening negatief was, maar de Chlamydia trachomatis PCR positief was. De liquor toonde een positieve TPHA (1:256), een



Figuur 1 a-c. Exantheem op de romp; moth-eaten alopecie; verheven/palpabele zwarte tatoeages.

¹ Dermatoloog in opleiding en arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

positieve RPR van 1:1, pleiocytose waarvan 95,2% mononucleaire cellen en een totaal eiwit gehalte van 0,57 g/L. Wij stelden de diagnose neurosyfilis op basis van een positieve liquor en oculaire syfilis.

Casus 2

Een 79-jarige man presenteerde zich voor een second opinion op de polikliniek dermatologie van het MUMC+ met therapieresistente jeukklachten sinds ruim 5 jaar bestaand. De klachten werden eerder geduid als asteatotisch eczeem bij xerosis cutis, echter gaven emolliëns en topicale corticosteroiden onvoldoende verbetering. De vrouwelijke echtgenote van patiënt was 2 jaar geleden overleden. Bij navraag zou patiënt geen wisselende seksuele contacten hebben en kon hij zich geen genitale zweren herinneren. Bij inspectie zagen wij forse xerosis cutis op de rug. Op de voorzijde van de romp matig tot onscherp begrensde erythemasquameuze plaques. Palmaire en plantaire desquamaties (roseolen) waren zichtbaar. Differentiaal diagnostisch werd er naast syfilis gedacht aan een toxicodermie of een pre-bulleus pemfigoïd.

Histologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een oppervlakkig en deels perivasculair, deels interstitieel lymfoplasmocytair ontstekingsinfiltraat en een opvallende hoeveelheid plasmacellen. *Treponeda pallidum Ig* was positief in het bloed met een RPR van 1:256. Bij navraag had patiënt aspecifieke duizeligheidsklachten en cognitieve stoornissen. Ter uitsluiting van neurosyfilis kreeg patiënt een verwijzing naar de neuroloog. Liquor serologie liet een TPHA van 1:8192, RPR van 1:4 zien. In de liquor werden geen erythrocyten gezien, wel een pleiocytose met 100% mononucleaire cellen en een totaal eiwit gehalte van 0,57 g/L. Hierop werd de diagnose lues latens van onbekende duur met neurosyfilis gesteld.

BESPREKING

Syfilis, ook wel lues genoemd, wordt veroorzaakt door de spiraalvormige bacterie *Treponeda pallidum subspecies pallidum*. Deze bacterie is seksueel overdraagbaar, dat wil zeggen genitaal, anaal of oraal, of congenitaal (verticaal) overdraagbaar. Lues is een ziekte van alle tijden en wordt ook wel 'the great imitator' genoemd omdat het multipole ziektebeelden kan imiteren. Dit kan tevens een valkuil zijn en zorgen voor een vertraging in het stellen van de diagnose. Lues kan worden ingedeeld in primaire, secundaire, latente en tertiaire lues. Het begint bij klinisch herkenning. De eerste uiting van lues is een pijnloos geïndureerd ulcus, vaak genitaal of anaal, ulcus durum genoemd. Dit ulcus wordt niet altijd opgemerkt, als het bijvoorbeeld anaal zit. Hierna kunnen een verscheidenheid van huidbeelden zich manifesteren: exantheem, condylomata lata en roseolen zijn hierbij veel voorkomend. Laesies zijn infectieus en bevatten spirocheten. [1]

In 2020 werden er 1.324 syfilis infecties gediagnosticeerd bij de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's), waarvan 96,1% werd vastgesteld onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). [2]

Neurolues is klassiek gezien een vorm van tertiaire lues waarbij er sprake van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel. Neurolues kan echter ook in vroegere stadia van lues optre-



Figuur 2 a-d. Roseolen palmaire, exantheem op de romp; roseolen plantair.

den en kan diverse manifestaties hebben. [3] Aanvankelijk kan er sprake zijn van een 'vroeg', asymptomatische meningitis. Deze kan wel worden vastgesteld in de liquor. In een later stadium kan dit overgaan in een acute luetische meningitis waarbij een meningovasculaire syfilis en uitval van craniaalzenuwen en beroertes complicaties kunnen zijn. Na jaren (5 tot 25 jaar) kan er een parenchymateuze syfilis optreden met hierbij aantasting in het ruggenmerg (tabes dorsalis), hersenparenchym (dementie paralytica) en de vorming van cerebrale gummata (granulomateuze infectiehaarden die zich als een ruimte-innemend proces kunnen gedragen). [1,4,5] Oculaire lues kan in elk stadium ontstaan maar wordt met name gezien bij secundaire en tertiaire infecties. De meest voorkomende oogafwijking is een uveïtis, waarbij veel voorkomende klachten roodheid, pijn en fotofobie zijn. Het symptoom van Argyll Robertson, bilaterale irregulaire kleine pupillen met 'light near dissociation', is een klassieke manifestatie van lues. [4] Naast visusverlies kan er bij een neurolues ook gehoorverlies, tinnitus of vertigo optreden in het kader van een syfilis otica. In het geval van casus 1 was er sprake van lues in de ogen ofwel een reactieve granulomateuze tatoeagereactie (papulonodulaire tatoeagereactie) en uveïtis gezien naast haar oogklachten, ook haar tatoeages waren aangedaan. [6] Een papulo-nodulaire tattoo reactie kan getriggerd zijn door een infectieuze oorzaak zoals lues. [7]

Liquordiagnostiek is noodzakelijk om de diagnose neuro-lues te kunnen stellen maar de diagnostiek blijkt uitdagend. Diagnostisch gezien is de Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) in de liquor zeer specifiek voor neuro-lues, maar minder sensitief. [1] De RPR wordt in Nederland veelal uitgevoerd, doch heeft deze een iets lagere sensitiviteit dan de VDRL. De VDRL en RPR zijn serologische testen waarbij antistoffen gericht tegen de bacteriewand van *T. Pallidum* en tegen materiaal wat vrijkomt uit endotheelbeschadiging worden gedetecteerd. Er wordt gebruik gemaakt van verdunningen waarbij gekeken wordt na hoe veel verdunningen de antistoffen nog te detecteren zijn. Hoe hoger deze verdunningen uitvallen, hoe meer ziekteactiviteit er is(8). Naast een positieve VDRL/RPR in de liquor pleit een pleiocytose, met name mononucleair, bij een verdacht klinisch beeld voor neurosyfilis. Alleen een positieve TPHA/TPPA in de liquor is geen bevestiging voor neuro-lues. Deze waarde kan ook positief zijn

op basis van lekkage van serum antistoffen naar de liquor. In de follow-up moet na 24 maanden een tot viervoudige VDRL/RPR daling in het serum worden vastgesteld. Indien de titer onvoldoende daalt, moet het liquoronderzoek herhaald worden. [4,9,10]

Onze beide patiënten werden behandeld volgens protocol met benzylpenicilline G, 18 miljoen eenheden intraveneus via continu infuus. Dit werd aanvankelijk tijdens een opname in het ziekenhuis gegeven maar na enkele dagen kon de behandeling met een PICC-lijn in de thuissituatie worden vervolgd. Het schema werd omgezet naar 3 miljoen eenheden per gift, 6 maal daags tot zij 14 dagen waren behandeld. Bij de follow-up wordt er bekeken of de RPR-titer in het serum daalt tot een vierde van de uitgangswaarde. De eerstgenoemde patiënte bemerkt intussen teruggroei van haar haren en heeft haar haarstukje niet meer nodig.

LEERPUNTEN

- Lues is een ziekte van alle tijden en het kan bij diverse patiënten de oorzaak zijn van hun (huid)klachten.
- De seksuele anamnese is hierin lang niet altijd betrouwbaar.
- Vertraging in het stellen van de diagnose lues komt veelal door het niet tijdig herkennen van de verscheidende stigmata of vanwege vooroordelen met betrekking tot de patiënt.
- Lues kent een verscheidenheid aan diagnostische tests. De juiste interpretaties is van belang voor het stellen van het juiste stadium.

- Lues is een aandoening die een multidisciplinaire aanpak vergt. In het geval van een (verdenking op) neuro-lues zijn de dermatoloog, neuroloog, infectioloog, medisch microbioloog en, op indicatie, de oogarts en de KNO-arts betrokken.

TREFWOORDEN

neuro-lues – neurosyfilis - *Treponema Pallidum* – seksueel overdraagbare aandoening

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Richtlijn Syphilis. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2020.
2. Staritsky L, Visser M, van Aar F, op de Coul E, Heijne J, van Wees D, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2020. Seksueel overdraagbare aandoeningen in Nederland in 2020: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2021.
3. Bologna J SJ, Cerroni L. *Dermatology, Fourth edition ed.* Philadelphia Elsevier 2018.
4. Seksueel Overdraagbare Aandoeningen. Multidisciplinaire Richtlijn 2018. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en Nederlandse vereniging voor Medische Microbiologie. Update 2019 192.
5. Ropper AH. Neurosyphilis. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(14):1358-63.
6. Kluger N. Tattoo-associated uveitis with or without systemic sarcoidosis: a comparative review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(11):1852-61.
7. Sepehri M, Hutton Carlsen K, Serup J. Papulo-nodular reactions in black tattoos as markers of sarcoidosis: study of 92 tattoo reactions from a hospital material. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2016;232(6):679-86.
8. Bijlage Syfilisdiagnostiek. Syphilis Richtlijn. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2020.
9. Marra CM, Tantalò LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis.* 2012;39(6):453-7.
10. Richtlijndatabase F. Seksueel overdraagbare aandoeningen B3. Syphilis.; 2019.

CORRESPONDENTIEADRES

Ellen Oyen

E-mail: ellen.oyen@mumc.nl