



Nodulaire secundaire syfilis

L. De Laet¹, F.S. van Leersum², M.V. Heitink³

Een 36-jarige vrouw presenteerde zich op de poli dermatologie met opvallende erythemateuze noduli in het gelaat en op de bovenste lichaamshelft sinds 3 weken, gepaard gaande met koortspieken. Histologisch onderzoek en serologische testen bevestigden de diagnose van secundaire syfilis. Literatuuronderzoek leert ons dat nodulaire secundaire syfilis een atypische cutane presentatie is, waarbij frequent handpalmen en voetzolen gespaard blijven en histologisch granulomateuze inflammatie wordt gezien. Dermatologen dienen steeds bedacht te zijn op atypische cutane presentaties van 'the great imitator'.

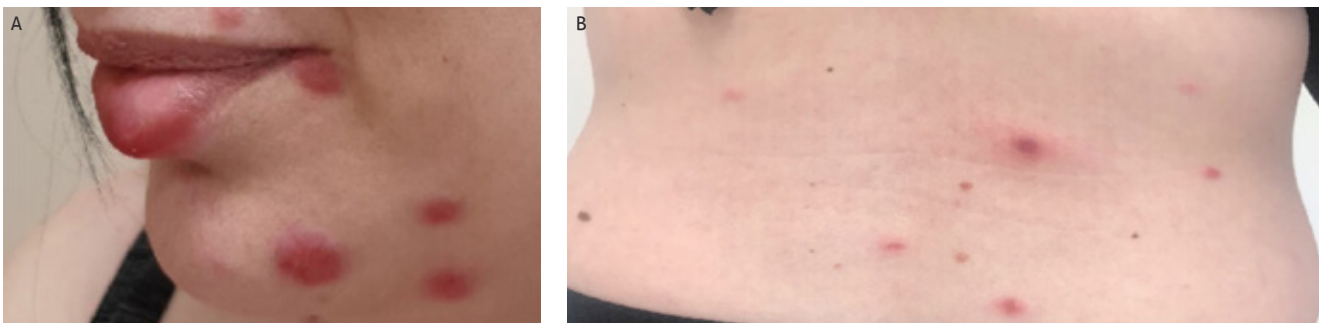
CASUS

Een 36-jarige vrouw presenteerde zich op de poli dermatologie wegens een opvallende dermatose sinds 3 weken, gepaard gaande met koortspieken tot 38,5° C. Bij klinisch onderzoek zagen we in het gelaat, op de romp en bovenste ledematen erythemateuze subcutane noduli van maximaal 2 cm groot met 'apple jelly' aspect (gelige verkleuring bij aandrukken met glaasje). Zie figuur 1. Sommige laesies bevatten duidelijke teleangiëctasieën. Er waren geen laesies palmoplantair noch mucosaal. In de differentieel diagnose includeerden we lymfoom, sarcoïdose, granuloma annulare of een andere vorm van (infectieuze) granulomateuze inflammatie. We namen een biopt van een erythemateuze nodulus op de linkerschouder. Histologisch onderzoek toonde een fors infiltraat van lymfocyten en plasmacellen in de dermis. CD138 kleuring toonde talrijke plasmacellen die polyklonaal kappa en lambda positief waren, waardoor een infectieuze origine werd vermoed. Borrelia IgG antistoffen waren negatief. Syfilisserologie toonde een Rapid Plasma Reagin-titer (RPR) van 1:64 en T. pallidum particle agglutination-titer (TPPA) van 1:163.840. Deze serologie werd bevestigd door een positieve fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-ABS). Overige SOA-screening was negatief voor HIV, chlamydia, gonorrhoe, trichomonas vaginalis en hepatitis B en C. Bij navraag bij de huisarts bleek bij patiënte nooit eerder SOA-screening te zijn

verricht. Anamnestic had patiënte een laatste seksueel contact gehad ongeveer 15 maanden geleden. Uitgebreide anamnese weerhield geen cardiale noch neurologische klachten. Door ons verricht klinisch neurologisch onderzoek was niet afwijkend. Op basis van kliniek en serologie besloten we tot een actieve secundaire syfilis infectie. Wegens een penicilline-allergie kreeg patiënte behandeling met doxycycline 200 mg daags gedurende 14 dagen, met goede opklaring van het huidbeeld met overblijven van gehyperpigmenteerde, atrofe littekens.

KLINIEK

Syfilis wordt opgedeeld in vroege en late syfilis, met volgens de Europese richtlijnen de grens op 1 jaar na besmetting en volgens de World Health Organization (WHO) op 2 jaar na besmetting, wat grotendeels overeenkomt met de periode waarin personen seksueel besmettelijk zijn. [1] Vroege syfilis omvat het primair en secundair stadium en de vroege latente fase. Late syfilis omvat de late latente fase en het tertiair stadium. Het primair stadium heeft een incubatietijd van 10-90 dagen en wordt gekenmerkt door het ulcus durum. [2] Dit is een pijnloos, geïndureerd ulcus dat voorkomt op de plaats van het infectieus contact zoals de anogenitale regio of de orale caviteit. Een ulcus durum is vaak atypisch in presentatie, waardoor het onderscheid met herpetische ulcera



Figuur 1. Klinisch onderzoek toont geïnfiltreerde erythemateuze papulonodules in het gelaat (A) en op de bovenste lichaamshelft (B).

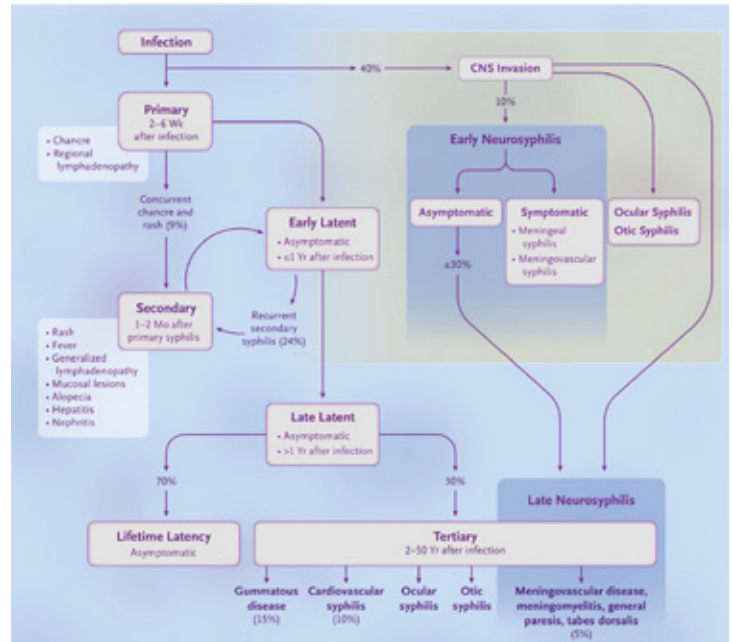
¹ Aios, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum Heerlen en Universitair Ziekenhuis Leuven

^{2,3} Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

klinisch niet te maken is. [1] Elk anogenitaal ulcus moet als een mogelijke syfilis beschouwd worden tot het tegendeel bewezen is. Gezien serologie in het begin vaak inconclusief is, wordt dit bij een hoge verdenking op syfilis best herhaald na 1, 2 en 6 weken. Eén derde van de onbehandelde populatie evolueert naar een secundair stadium met (multi) systeemaantasting door een onderliggende bacteriëmie. [2] Secundaire syfilis ontstaat meestal in het eerste jaar na infectie, maar kan een incubatietijd tot 24 maanden hebben. Het secundair stadium omvat een heel scala aan klinische beelden zoals een maculopapuleus exantheem met palmoplantaire betrokkenheid (roseolen), condylomata lata, alopecie, koorts, lymfadenopathieën, periostitis en zelden hepatitis of nefritis. Dermatologen moeten steeds bedacht zijn op atypische cutane presentaties. Onze casus betrof een atypisch beeld van geïndureerde erythematuze noduli verspreid op de bovenste lichaamshelft. Nodulaire secundaire syfilis is een zeldzame maar gekende klinische entiteit met typisch palmoplantaire sparing en histologisch aanwezigheid van granulomateuze inflammatie en een variabel aantal lymfocyten en plasmacellen, hoewel een granulomateuze ontsteking eerder gekend is voor een tertiair stadium. [3] Het histopathologisch beeld kan net als de kliniek zeer sterk variëren, waardoor de diagnostiek voor dermatopathologen eveneens uitdagend is. Klassiek wordt een dermaal infiltraat van talrijke plasmacellen beschreven in combinatie met endotheelcelproliferatie en -zwellen, al is geen enkel van deze bevindingen pathognomonisch voor de diagnose. Recent werd een gelijkaardig nodulair cutaan beeld beschreven bij een jonge, immunocompetente vrouw met secundaire syfilis gecombineerd met neurosyfilis en auriculaire syfilis. [4] Het is belangrijk om te weten dat neurosyfilis, oculaire syfilis en auriculaire syfilis in elk stadium kunnen voorkomen (figuur 2). Tien procent van de onbehandelde populatie kan na enkele jaren evolueren naar een tertiair stadium gekenmerkt door neurologische en/of cardiovasculaire aantasting en gummata. Gummata is een klinische term voor noduli, plaques en ulcera die zowel cutaan, mucosaal als visceraal kunnen voorkomen en het resultaat zijn van een proliferatieve granulomateuze reactie.

EPIDEMIOLOGIE

Syfilis wordt veroorzaakt door de bacterie *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. De bacterie wordt overgedragen door direct, meestal seksueel, contact met geïnfecteerde mucosa. In Europa wordt sinds 2000 een stijgende incidentie waargenomen van syfilis en dit voornamelijk in West- en Centraal-Europese landen bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). [5] In Nederland toonde het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in een rapport van 2015 dat het aantal nieuwe syfilis diagnoses de voorbije jaren duidelijk is gestegen zowel onder hiv-negatieve als hiv-positieve MSM. [6] Het rapport toonde in 2015 een stijging van 27% in het aantal nieuwe syfilis diagnoses (942 in totaal), waarvan 95,7% bij MSM, 2,1% bij heteroseksuele mannen en 2,2% bij vrouwen werd gediagnosticeerd. Een Sciensano rapport van 2013 toonde in België gelijkaardige cijfers met een gemiddelde jaarlijkse stijging van 25% van 2002 tot en met 2013. [7] De man/vrouw-verhouding in dit rapport bedroeg 4,9:1.



Figuur 2. Overzicht van de klinische stadia van syfilis met percentages van personen die onbehandeld naar deze stadia evolueren. Neurosyfilis, oculaire en auriculaire syfilis kunnen in elk stadium voorkomen. Bron: Ghanem, et al. [2]

SEROLOGISCHE TESTEN

Serologische diagnostiek gebeurt met non-treponemale en treponemale testen. Deze testen worden doorgaans positief vanaf week 6 na besmetting. Non-treponemale testen zijn de Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL) en de RPR-test. [8] De VDRL- en RPR-test geven een indicatie over de ziekteactiviteit. Ze bereiken een piek-titer tussen 1 en 2 jaar na besmetting en dalen naar zeer lage titers in een onbehandeld, langdurig ziektestadium. [1] Na adequate behandeling zal de titer van non-treponemale testen eveneens verlagen en in de meerderheid van de gevallen negatief worden, waardoor ze hun nut hebben in de opvolging van het therapeutisch effect. Treponemale testen bevatten screeningstesten zoals de T. pallidum haemagglutination assay (TPHA) en TPPA-test. [8] Wanneer de screeningstest positief is, wordt dit resultaat bevestigd met een FTA-ABS test of een IgG/IgM immunoblot voor T. pallidum. Treponemale testen negativeren niet na behandeling en hebben dus geen nut in de opvolging.

BEHANDELING VOLGENS EUROPESE RICHTLIJNEN VAN 2020

Een vroege syfilis infectie wordt behandeld met benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen eenheden intramusculair op dag 1. [1] Bij een late syfilis infectie dient dezelfde dosis herhaald te worden op dag 8 en dag 15. Indien benzathinebenzylpenicilline niet voorradig is, gaat de voorkeur uit naar procaine penicilline intramusculair, 600.000 units per dag, gedurende 10-14 dagen bij vroege syfilis en 17-21 dagen bij late syfilis. Bij voorkeur voor orale behandeling of bij een penicilline-allergie wordt doxycycline 200 mg per dag geadviseerd gedurende 14 dagen bij vroege syfilis en 21-28 dagen bij late syfilis. De evidentie voor het gebruik van doxycycline bij late syfilis is echter zwak. Na de behandeling dient opvolging klinisch en

serologisch te gebeuren op maand 1, 3, 6 en 12. Men beschouwt een behandeling als succesvol bij een minstens viervoudige titerdaling in de VDRL- of RPR-test op maand 6 tot 12. Bij onvoldoende titerdaling wordt een bijkomende behandeling geadviseerd met benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen eenheden op dag 1, 8 en 15, ondanks ontbreken van sterke evidentie hiervoor. Bij late syfilis liggen de richtlijnen anders omdat de VDRL-en RPR-titer hierbij vaak stabiel blijven ondanks adequate behandeling. Hierdoor is een strikte opvolging bij late syfilis niet noodzakelijk, tenzij er sprake is van hoog-risico gedrag.

BESLUIT

We presenterden een zeldzaam cutaan beeld bestaande uit erythemateuze noduli op de bovenste lichaamshelft bij een immuuncompetente vrouw met secundaire syfilis.

Nodulaire secundaire syfilis is een atypische cutane presentatie, waarop dermatologen steeds bedacht moeten zijn. Daarnaast moet er aandacht zijn voor andere manifestaties van syfilis met name neurologische, oculaire, auriculaire en cardiale klachten.

TREFWOORDEN

syfilis - cutaan - nodulair

KEYWORDS

syphilis - skin - nodular

LITERATUUR

1. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. 2020 *European guideline on the management of syphilis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;35:574–88.
2. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med*. 2020;382:845–54.
3. Rysgaard C, Alexander E, Swick BL. Nodular secondary syphilis with associated granulomatous inflammation: case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2014;41:370–79.
4. Traidl S, Angela Y, Stender A, et al. A rare case of neuro- and otosyphilis in secondary syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021 Jul 9. doi: 10.1111/jdv.17512.
5. Spiteri G, Unemo M, Mardh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol Infect*. 2019; 147:e143. <https://doi.org/10.1017/S0950268819001143>.
6. Van den Broek I, van Aar F, van Oeffelen AAM, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015. *RIVM Rapport 2015-0026*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016.
7. Verbrugge R, Moreels S, Crucitti T, et al. Surveillance van seksueel overdraagbare aandoeningen bij de algemene bevolking. Gegevens van 2013 voor België en de 3 regio's. WIV-ISP, Volksgezondheid en Surveillance, Epidemiologie van infectieziekten, 2013.
8. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. LCI-richtlijn syfilis. Bijlage 2: Syfilisdiagnostiek. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/syfilis>.

CORRESPONDENTIEADRES

Lara De Laet

E-mail: lara.delat@student.kuleuven.be