

ESETISMERTETÉS

SZEKUNDER STÁDIUMBAN DIAGNOSZTIZÁLT SYPHILIS ESETE. JOBBA KÉSŐN, MINT SOHA

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Szandányi Réka
Körúti Orvosi Centrum,
1137 Budapest,
Szent István körút 24. II. 7.
telefon: (+36-1) 785-9894
e-mail: szandrek@freemail.hu

A CASE OF SECONDARY SYPHILIS.
BETTER TO DIAGNOSE LATER THAN NEVER

SZANDÁNYI RÉKA DR.¹, VÁRKONYI VIKTÓRIA DR.¹, BALLA ESZTER DR.³, TISZA TÍMEA DR.¹,
TABÁK GY. ÁDÁM DR.²

¹Körúti Orvosi Centrum, Budapest; ²University College London, Department of Epidemiology, London, UK;

³Országos Epidemiológiai Központ II. Bakteriológiai Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A syphilis növekvő prevalenciát mutat hazánkban, különösen a homoszexuális férfiak körében. Ez a tendencia Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban is megfigyelhető. Globálisan a legtöbb megbetegedés szub-szaharai Afrikában és Délkelet-Ázsiában fordul elő. A betegség klinikai tünetei változatos formában jelenhetnek meg, nem mindig típusosak, és az accidentálisan alkalmazott antibiotikum kezelés jelentősen megváltoztathatja a képet. A diagnózis felállításában döntő szerepe van a pontos, részletes anamnézis-felvételnek, és a szerológiai vizsgálatok eredményének. A laboratóriumi tesztek értékelését nehezítheti azonban a korábbi (gyógyult) syphilitikus infekció nyomán észlelt szeropozitivitás. Esetünkben mind ezen tényezők hátráltatták a diagnózis felállítását, így a syphilitikus reinfekció miatt jelentkező paciens diagnózisát csak szekunder stádiumban sikerült megerősíteni.

KULCSSZAVAK: szekunder syphilis, diagnosztikus tévedések

SUMMARY

The prevalence of syphilis infection is on the rise in Hungary, especially among males who have sex with males. Similar trends are observed in Western Europe and in the United States. The highest prevalence however is found in Sub-Saharan Africa and South-East Asia. Clinical presentation of syphilis is varying, frequently atypical, and accidentally used antibiotic treatment may significantly alter the clinical picture. The diagnosis is based on both an accurate and detailed medical history and serological tests. The correct interpretation of the laboratory results may be complicated by the seropositivity related to a previous (cured) syphilitic infection. Our case presents the combination of the above diagnostic harbingers leading to the treatment of his syphilitic infection delayed to the secondary stadium.

KEY WORDS: secunder syphilis, diagnostic mistakes

A syphilis a *Treponema pallidum* által okozott, kezelés nélkül krónikus lefolyású megbetegedés, melyre jellemző, hogy az aktív stádiumokat (primer, secunder, terciér) tünetmentes (ún. látens) periódusok választják el.

A kórokozó a nyálkahártya és a bőr micro- vagy macroscopos sérülésein keresztül jut be a szervezetbe, ahol néhány órán belül eléri a nyirokrendszert, szisztémás betegséget okozva. A központi idegrendszeri érintettség sem ritka, a secunder stádiumban elvégzett liquorvizsgálat a betegek 15–30%-ában mutat eltérést (1). Kezeletlen esetben a fertőzést követő 5–10 évben elsősorban az agyhártyák és az erek érintettsége jellemző (meningovascularis neurosyphilis), majd az agyi- és gerincvelői parenchyma károsodását követően jelenik meg a tabes dorsalis és paralysis progressiva.

A betegség manapság – a penicillin kezelés elterjedésének köszönhetően – igen ritkán fatális kimenetelű. A syphilis okozta halálozás leggyakrabban szív-ér-

rendszeri és központi idegrendszeri szövődeményekkel függött össze.

Terhesség alatt a magzat a placentán keresztül fertőződhet. A magzati fertőződés kezelés nélkül körülbelül 40%-ban fatális. A neonatális mortalitás többnyire pulmonalis haemorrhagia, másodlagos bakteriális fertőződés, illetve fulminans hepatitis következménye. Előfordul azonban, hogy látszólag egészséges újszülöttön a tünetek csak hetek múlva alakulnak ki (congenitalis syphilis) (2).

ESETISMERTETÉS

A 34 éves homoszexuális férfibeteg 2009. januárban észlelte a glanson apró növedékek megjelenését. Anamnéziséből kiemelendő, hogy évekkorábban a penisen kialakult ulcerált elváltozását urológián kimetszették és a szövettani vizsgálat syphilitist igazolt. Ezt követően a területileg illetékes bőr- és nemibeteg gondozóban (BNG) kapta meg az ajánlás szerinti peni-

cillin-kezelést, azonban további kontrollokra nem járt, így szerológiai státusza sem volt a kezelés után ismert.

2009. januárban vette észre fájdalommentes elváltozásait a penisen, amelyet a BNG-ben molluscumnak vélelmeztek és eltávolítottak. A gyorsan kialakuló recidívákat több alkalommal fagyasztással kezelték. Ezt néhány héttel követően a glanson diffúz, nem viszkető gyulladás alakult ki, „sötétvörös növedékek” jelentek meg. Antibiotikumot (levofloxacin) és antivirális gyógyszerelést kapott terápiás effektus nélkül. Időközben elvégezték a syphilis és a HIV kimutatására használt szerológiai vizsgálatokat. Az RPR negatív lett és a pozitív TPHA eredményt a korábban elszenvedett lues maradvány szeropozitivitásának gondolták.

A beteg folyamatosan progrediáló tünetei miatt több szakrendelésen járt. A Körúti Orvosi Centrumba urológiai rendelésből érkezett a terápia rezisztens balanoposthitis miatt 2009 májusában.

Státusz: vizsgálatokor élénk erythemás balanoposthitiszt találtunk, néhol a felszínből laposan előemelkedő, nedvező papulákkal (1. ábra). Regionálisan releváns nyirokcsomó-megnagyobbodást nem találtunk. A genitális tünetek mellett testszerte roseolákat, valamint főleg a talpakon, kevésbé a tenyereken barnásvörös, Biett hámlást mutató papulákat láttunk. (2. ábra). A felsőajak belfelszínén típusos syphilises enanthemákat fedeztünk fel, ami miatt a beteg korábban szájsebészetben clindamycin kezelést kapott.

A tünetek alapján felállított klinikai diagnózis szekunder syphilis volt, melyet az elvégzett szerológia is alátámasztott: **RPR 1:34 titerben pozitív, TPHA pozitív**. Sötétlátóteres vizsgálatot elvégeztünk, azonban a különböző lokális fertőtlenítő kezelések következtében, ahogyan ez várható volt, a *Treponema pallidum* kimutatni nem tudtuk.

A módszertani ajánlásnak megfelelően 1 hét különbséggel 2,4-2,4 millió E benzathin-penicillint kapott i.m.

A beteget fertőzéséről tájékoztattuk, elvégeztük a fertőzőforrás kutatást is a szakma szabályainak megfelelően, ez azonban alkalmi kapcsolatról lévén szó, eredménytelen volt. A beteg külföldön élő állandó partnerét értesítette.

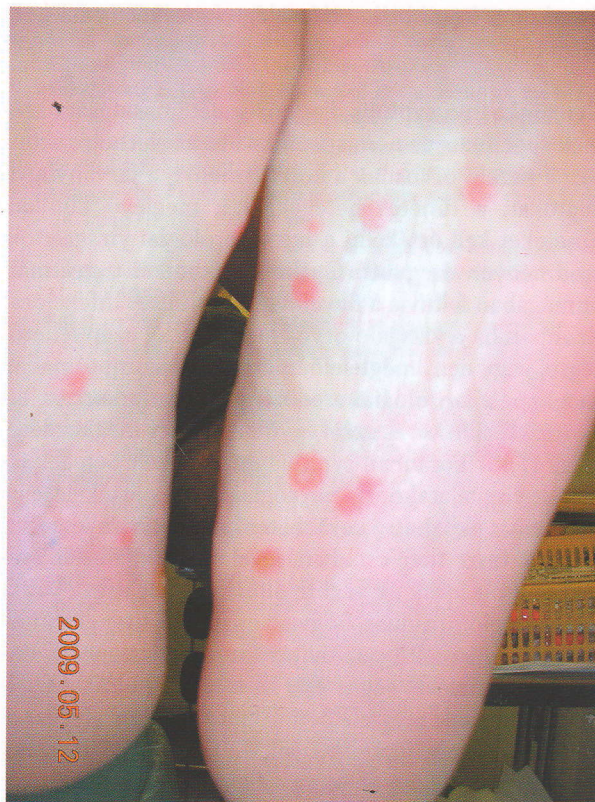
A kezelés 2. hetén végzett kontroll vizsgálatkor a balanoposthitis (3. ábra) és a roseolák már gyógyultak, a talpi és tenyéri papulák jelentősen regrediáltak.

MEGBESZÉLÉS

A hatékony, nagy dóziszú antibiotikum kezelés bevezetését követően már az 50-es évek végén felfigyeltek a gyakori syphilises reinfekciókra, és hangsúlyozták a kontaktuskutatás, a tartós (legalább két évig tartó) gondozás illetve szerológiai követés fontosságát (3).



1. ábra. A preputiumra is ráterjedő élénk erythemas, a sulcus mögötti részen nedvező gyulladás



2. ábra. Mind a két talpon lencsényi barnásvörös papulák



3. ábra. A depo penicillin kezelés után 1 hét múlva a gyulladásos tünetek visszafejlődtek

A treponema fertőzés után kialakuló immunitás inkomplett. A szervezet celluláris és humorális immunfolyamatok révén reinfectio esetén a primer lézió kialakulását ugyan képes megakadályozni, de a kórokozót nem pusztítja el. Az immunválasz hatékonysága attól függ, mennyi ideje állt fenn a fertőzés a kezelést megelőzően. Az elégtelen immunválasz azzal magyarázható, hogy a *Treponema pallidum* külső burka immunogén molekulákban igen szegény (4). La Fond és mtsai kutatási eredményei alapján ismert a *Treponema tprK* gén variábilis régiójának szerepe a specifikus ellenanyag kötődés megakadályozásában (5).

Klinikailag a reinfectio a primer sánker helyett megnyilvánulhat a behatolási kapu helyén megjelenő atípusos, kisebb, nem tömött papula formájában, bár ilyenkor a korábbi kezelés elégtelenségét is fel kell vetni (6).

Napjainkban a syphilis diagnózis alátámasztására számos specifikus és nem specifikus teszt elérhető, azonban a kezelő orvosnak a kórelőzményt, a járványügyi adatokat, a tünetes betegeknél a meglévő klinikai tüneteket kell értékelni a lues szerológiai vizsgálatok eredményeivel együtt. Gyakran a klinikai tünet már önmagában felhívja a figyelmet a syphilitikus infekcióra. Azonban ha a vizsgáló orvos nem gondol ezen lehetőségekre, vagy nem megfelelően értékeli a szimptomákat és a kapott szerológiai eredményt, akkor a korrekt diagnózis felállítása és ezzel együtt a kezelés megkezdése késik (7). A korábban syphilis miatt kezelt betegek ismételt vizsgálatokkor a szerológiai tesztek értékelése is problémát okozhat: a korábbi terápia eredményességét az RPR teszt titer csökkenésével mérjük. Kezelt eseteknél a második év végére általában negatívvá válik, azonban előfordulhat, hogy alacsonyabb titer értéknél megmarad az RPR pozitivitás (szerorezisztencia). Ennek a megítélését segíti elő, ha a terápia előtt a szakmai előírásnak megfelelően a laboratórium elvégzi a titrást! A specifikus IgG (pl. TPHA, TPPA tesztek) a kezelt kb. 85%-ában egy életen keresztül pozitív marad (8).

A TPHA/TPPA típusú tesztek ezért nem alkalmasak sem a terápiás hatékonyság ellenőrzésére, sem a reinfectio igazolására (9). Betegünknel a specifikus reakció pozitivitása a korábbi fertőzésre egyértelműen utalt.

Esetünkben a beteg atípusos, terápia „rezisztens” tünetekkel jelentkezett. Nedvező, fájdalomtalan, erózió – ulcerosus, balanoposthitis esetén a kórokozó direkt kimutatása (TP-PCR és/vagy sötétlátóteres vizsgálat) diagnosztikus jelentőségű, a korai diagnózis reményében elvégzése indokolt volt, azonban a kórokozók kimutatását nehezítette a betegnél alkalmazott lokális fertőtlenítő kezelés. További probléma a sötétlátóteres vizsgálattal, hogy az orvos részéről nagy gyakorlatot igényel, időigényes vizsgálat. Egy Nagy-Britanniában

készült felmérés szerint a genito-urethralis régió megbetegedéseivel foglalkozó specialisták 30%-a bizonytalan a sötétlátóteres vizsgálat kivitelezésében, rávilágítva a továbbképzés hiányosságaira. A *Treponema* PCR teszt alternatívaként javasolható (10).

A szerológiai tesztek az első szakorvosi vizsgálatnál (2009. január) megtörténtek ugyan, de értékelésüket a betegünk korábbi syphilitikus infekciója megnehezítette (specifikus teszt pozitív eredménye jelezte a korábban elszenvedett lueses infekciót). Ilyen esetben indokolt a syphilis szerológia ismétlése. A második teszt idejére a korábban negatív RPR 1:32 titerig pozitívvá vált. A szerológiai lelet változása esetünkben laboratóriumi igazolta a reinfectiót.

A syphilis kezelésére mai napig a parenterálisan adott penicillin az elsőként választandó szer. A benzathin-benzilpenicillint és a procain-benzilpenicillint egyformán hatékonynak találták az összehasonlító vizsgálatok, az ajánlásokban szereplő eltérések a gyógyszerek helyi beszerezhetőségének különbségeivel magyarázhatóak (6). Azokban az országokban, ahol az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés limitált, nagy az igény az azonos hatékonyságú per os kezelés bevezetésére. Egy Tanzániában végzett vizsgálatban az orálisan adott azithromycin a benzathin-penicillinnel azonos hatékonyságúnak bizonyult a korai syphilis kezelésére (11), azonban a makrolid rezisztens *Treponema pallidum* gyors megjelenése miatt végül mégsem került az ajánlásokba. A makrolid rezisztens törzsek különösen gyakoriak Írországból, ahol ennek hátterében a kórokozó 23S RNS génjének pont mutációját igazolták (12).

Mivel betegünknel penicillin allergia nem állt fenn, az ajánlásoknak megfelelő 2x2,4 ME depo-penicillin kezelésben részesítettük.

A fertőzést a fertőző betegségek jelentésének rendjéről szóló rendelet alapján jelentettük anonim módon az OEK Járványügyi osztályának (13).

Bár betegünk a HIV szűrőfeszítjei negatívak lettek, ezirányú követése azonban kiemelendő fontosságú. A syphilitikus esetszámok ugrásszerű növekedése az USA-ban és Nyugat-Európában elsősorban a nagyvárosokban, és a homoszexuális férfiak közötti növekedéssel függ össze. A CDC által végzett felmérés során az USA bizonyos nagyvárosi területein a homoszexuális férfiak friss syphilitikus eseteinek 50%-ában HIV pozitivitást is találtak. Hasonlóan magas a HIV-fertőzés prevalenciája lueses fertőzést követően Európában is (14).

A HIV fertőzött betegek körében mind a syphilis szeroprevalencia, mind a terápiát igénylő szerológiai pozitivitás aránya magas. A két betegség gyakori együttes előfordulása, elsősorban a magas kockázatú szexuális magatartást követő populációban a közeljövő közegészségügyi kihívása lehet (15).

A klinikus számára fontos gyakorlati ismeret, hogy mind a syphilis, mind a HIV-infekció befolyásolja a kettős fertőzés kórlefolását. Mindkét betegség celluláris immundeficienciát okoz. A korábbi lueszes epizódok az antibiotikum kezelés ellenére komplett szeropozitivitással gyógyulhatnak (szerológiai heg), a klinikai tünetek pedig gyakran atípusos megjelenésűek és lefolyásúak (16).

HIV-fertőzött beteg és nem egyértelmű szerológiai tesztek esetén (amennyiben a verifikáló tesztek nem elérhetők) javasolható a bőrtünetek diagnosztikus próba-exciója diagnózis megerősítésére, esetleg a cerebrospinalis folyadék vizsgálata. A kezelési, és szerológiai követésre vonatkozó ajánlásában a CDC megkülönbözteti a HIV-pozitív és a nem HIV-pozitív betegeket: előbbi esetben klinikai és szerológiai kontrollokat javasol a 3, 6, 9, 12. és a 24. hónapban (17).

A napjainkban a homoszexuális férfiak körében tapasztalható syphilis esetszám növekedés több társadalmi-szociális tényező következménye. Szerepet játszik benne a viselkedési, szexuális normák változása, a prevenciók stratégiák elégtelensége, a szexuálisan terjedő betegségek hatékony és egyszerű kezelésének tévhit, a széles körben elterjedt droghasználat, valamint az egyszerű és személytelen internetes partnerkeresés elterjedtsége (18).

Mindezeket a tényezőket figyelembe véve a syphilis eradikációs stratégiák kialakításakor a közegészségügyi infrastruktúra fejlesztése mindenképpen szükséges (19). A syphilis surveillance megújításához a modern információs technológia alkalmazása elengedhetetlen. A nemzetközi ajánlásokat a helyi viszonyokhoz kell adaptálni, a lakosságot tájékoztató kampányokat az egészségügyi és a média szakembereinek együttesen kell kialakítani a tömeg tájékoztatás eszköztárának optimális kihasználásával. Csak így várható, hogy az 1990-es évek AIDS kampányainak sikeréhez mérhető incidenciacsökkenést érjünk el egyéb STD betegségek vonatkozásában is.

IRODALOM

1. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2007 Supplement, Syphilis Surveillance Report. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2009
2. Várkonyi V, Dudás M, Kaszás K et al: A szexuális érintkezéssel közvetített fertőzések az ezredfordulót követően Magyarországon (2000-2007). STD és Genitális Infektológia 2008;4:158-166
3. Stewart JJ, Thomsen JG, Gardner RK: Reinfection in early syphilis that had been treated with penicillin (ping-pong syphilis). AMA Arch Derm Syphilol 1951;63:136-137
4. Cox DL, Chang P, McDowall AW et al: The outer membrane, not a coat of host proteins, limits antigenicity of virulent *Treponema pallidum*. Infect Immun 1992;60:1076-1083
5. LaFond RE, Molini BJ, Van Voorhis WC et al: Antigenic variation of TprK V regions abrogates specific antibody binding in syphilis. Infect Immun 2006;74:6244-6251
6. Lautenschlager S: Cutaneous manifestations of syphilis: recognition and management. Am J Clin Dermatol 2006;7:291-304
7. Simola M, Várkonyi V: Néhány syphilitikus eset. Magyar Venerológiai Archivum 2004;7:73-78
8. Garner MF, Backhouse JL, Daskalopoulos G et al: Treponema pallidum haemagglutination test for syphilis. Comparison with TPI and FTA-ABS tests. Br J Vener Dis 1972;48:470-473
9. Sokolovskiy E, Frigo N, Rotanov S et al: Guidelines for the laboratory diagnosis of syphilis in East European countries. Journal of the European Academy of Dermatology & Venerology 2009;23:623-632
10. Rogstad KE, Simms I, Fenton KA et al: Screening, diagnosis and management of early syphilis in genitourinary medicine clinics in the UK. Int J STD AIDS 2005;16:348-352
11. Riedner G, Rusizoka M, Todd J et al: Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med 2005;353:1236-1244
12. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ et al: Macrolide resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland. N Engl J Med 2004;351:154-158
13. 34/2006. (VIII. 23.) EüM rendelet a fertőző betegségek jelentésének rendjéről szóló 63/1997. (XII. 21.) NM rendelet módosításáról
14. Babu C, McQuillan O, Mung S et al: Syphilis re-infection in HIV-positive men: a new challenge. HIV Med 2006;7:38
15. Kent ME, Romanelli F: Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. Ann Pharmacother 2008;42:226-236
16. Várkonyi V, Tisza T, Hársing J et al: Transitionalis syphilis HIV-fertőzötteknél. Magyar Venerológiai Archivum 1998;2:43-50
17. Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-94
18. Internet use and early syphilis infection among men who have sex with men, San Francisco, California, 1999-2003: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:1229-1232
19. Domantay-Apostol GP, Handog EB, Gabriel MT: Syphilis: the international challenge of the great imitator. Dermatol Clin 2008;26:191-202

Érkezett: 2009. október 2. • Közlésre elfogadva: 2009. október 30.