

Gammal imitator gör comeback

TÄNK PÅ SYFILIS VID OKLAR FEBER, SVÅRBEDÖMDA EXANTEM OCH SVÅRFÖRKLARADE ALLMÄNSYMTOM

Eva Björnelius, med dr, överläkare, hudklinik, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
 ● eva.berg-bjornelius@sil.se

Britta Krynitz, med dr, överläkare, klinisk patologi/cytologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Syfilis orsakas av spiroketen *Treponema pallidum* (Figur 1). Infektionen kom troligen till Europa från Latinamerika under 1490-talet. Den har bland annat benämnts lues, franska sjukan, Napoleonska sjukan och pocker [1]. Namnet syfilis kommer från en dikt där herden Syphilus straffades med sjukdomen efter att ha smädat gudarna (publicerad 1530 av läkaren och författaren Girolamo Fracastoro) [1]. Bakterien identifierades först år 1905. Syfilis kan överföras sexuellt, via blod och från mor till foster via placenta. Inkubationstiden är 10-90 dagar. Infektionen räknas som smittsam i 1 år efter smittotillfället. Efter denna tid anses den inte smitta via sexuell kontakt men kan överföras via blod och under graviditet till fostret.

I Sverige screenas blodgivare och gravida kvinnor för syfilis. Screening vid hälsoundersökning av nyanlända vuxna rekommenderas inte längre enligt beslut av Smittskyddsläkarföreningen [2]. Syfilis delas in i tidiga och sena stadier, se Fakta 1. Tidig syfilis (primär/sekundär) klassas som allmänfarlig och är anmälnings- samt smittspårningspliktig enligt smittskyddslagen (2004:168). Syfilis utreds och behandlas på specialistmottagningar för sexuellt överförda infektioner [3-4].

Incidens

Syfilis är en ovanlig infektion i Sverige, men med en uppåtgående trend sedan år 2000. Under 2016 rapporterades 349 fall av tidig syfilis (Figur 2). Ökande incidens rapporteras i Europa, USA med flera länder, framför allt i gruppen män som har sex med män. Enligt WHO tillkommer globalt årligen 5,6 miljoner fall av tidig syfilis [5].

Diagnostik

Direkt påvisande av *Treponema pallidum* i sårsekret kan ske med mörkfälts- eller faskontrastmikroskopi eller genom nukleinsyraamplifieringstest, NAAT (tillgängligt vid Klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset).

Serologiska test kan ofta påvisa antikroppar 1-2 veckor efter primärsåret. Observera att titrarna kan variera något mellan olika laboratorier! Minst två positiva specifika serologiska test krävs för diagnos, till exempel TPPA (*Treponema pallidum*-partikelagglutination), TPHA (*Treponema pallidum*-hemagglutination) eller CLIA (kemiluminiscensimmunanalys) för *Treponema*. Effekt av behandling följs vanligen med ospecifika syfilistest som VDRL (venereal disease research laboratory) och RPR (rapid plasma reagin). De specifika serologiska testen brukar kvarstå positiva efter behandling men med lägre värden. Likvorundersökning utförs vid misstänkt neurosyfilis. Histologisk diagnostik kan vara ett komplement vid okla-



Figur 1. Syfilisspiroket från sårsekret (mörkfältsmikroskopi; $\times 1000$).

ra fall. Oftast påvisas psoriasiform hyperplasi med interfasermatit. I dermis kan ett bandformat infiltrat med lymfocyter, histiocyter och plasmaceller finnas; ibland ses granulom. Förekomst av plasmaceller är en ledtråd till diagnosen syfilis. Immunhistokemisk analys specifik för spiroketer av typen *Treponema pallidum* finns (Figur 9).

Behandling

Syfilis behandlas med långverkande penicillin; ingen resistensutveckling är påvisad. Förstahandsmedel är licenspreparatet benzatinpenicillin (Tardocillin). 2,4 miljoner enheter ges intramuskulärt vid 1-3 behandlingstillfällen (1 vecka mellan varje tillfälle) beroende på syfilisstadium. Vid neurosyfilis ges behandling med bensylpenicillin intravenöst i 10 dagar följt av intramuskulära injektioner med benzatinpenicillin. Inom 24 timmar efter påbörjad behandling (framför allt vid tidig syfilis) kan en feberreaktion med influen-

HUVUDBUDSKAP

- Tänk på syfilis vid svårbedömda allmänsymtom som oklar feber, lymfkörtelförstoring, sjukdomskänsla och hudförändringar.
- Enligt WHO smittas globalt 5,6 miljoner människor med tidig syfilis årligen. I Sverige insjuknade 349 personer 2016.
- Diagnosen ställs främst med serologiska test men även genom direkt påvisande av bakterien i sårsekret och ibland med histologisk undersökning.
- Fyra fallbeskrivningar illustrerar att syfilis kan drabba kvinnor och män i olika åldrar oavsett sexuell preferens.

FAKTA 1. Syfilisstadier

PRIMÄR SYFILIS

- Oömt, indurerat sår (hård schanker), oftast genitalt men kan även sitta i munslimhinna och hud. Multipla sår förekommer. Lokalt finner man oömma adeniter. Obehandlat läker såret på 6–8 veckor (Figur 3–5).

SEKUNDÄR SYFILIS

- Ca 4–10 veckor efter sårdebut uppträder en ofta ospecifik bild med allmänna symtom som feber, huvudvärk och lymfkörtelförstoring. CNS-symtom förekommer.
- Hud- och slemhinneförändringar som kan likna olika dermatoser, till exempel eksem och psoriasis (Figur 6–8).

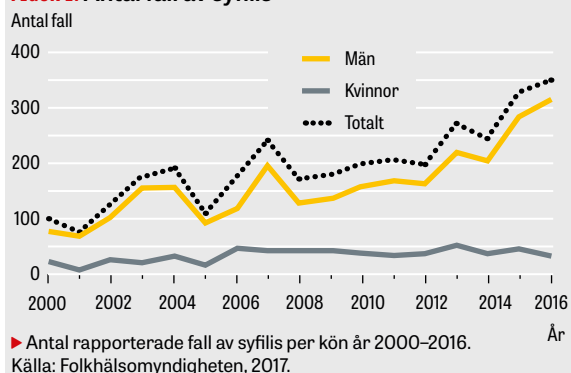
TERTIÄR SYFILIS

- Benign tertiär syfilis
- Kardiovaskulär syfilis
- Neurosyfilis.

LATENT SYFILIS (TIDIG ELLER SEN)

- Positiv syfilisserologi utan kliniska symtom hos obehandlad patient.

FIGUR 2. Antal fall av syfilis



saliknande symtom uppträda - Jarisch-Herxheimers reaktion. En patient med tidig syfilis anses vara smittfri en vecka efter den sista långverkande antibiotika-injektionen.

Tidig syfilis följs under 1 år med serologiska kontroller efter 1-3, 6 och 12 månader och sen syfilis eventuellt även efter 24 månader.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. En tidigare frisk 57-årig man, som under sommaren haft en tillfällig kvinnlig sexpartner, utvecklade under hösten ett övergående exantem på bål och extremiteter. Han fick tilltagande sjukdomskänsla med ledvärk, gastritbesvär och hög SR, och sjukskrevs. I november uppkom hudförändringar på penis och underben. Mannen bedömdes av allmänläkare, reumatolog, kirurg, urolog och hudläkare. I december genomfördes gastroskopi med biopsitagning, och hudbiopsier togs av urolog och hudläkare.

PAD baserad på biopsier från penissår och underben visade lymfocytära och plasmacellulära infiltrat; immunhistokemiska analyser med spiroketantikropp var positiva. I biopsier från antrum påvisades *Helicobacter pylori*. I efterhand utfördes immunhistokemisk analys som visade saminfektion med syfi-



Figur 3. Primärt syfilissår, vulva.



Figur 4. Primärt syfilissår, penis.



Figur 5. Primärt/sekundärt syfilissår, underläpp.



Figur 6. Sekundär syfilis med fjällande makulopapulösa hudförändringar, bål.



Figur 7. Sekundär syfilis med klassiska roseoler, handflator.



Figur 8. Sekundär syfilis med klassiska roseoler, fotsulor.

lisspiroketter. Serologiska test för syfilis visade i december TPPA 40 960/VDRL 128 och efter behandling TPPA > 160 (inte titrerat)/VDRL 1.

Fall 2. En 30-årig frisk kvinna hade under våren haft några tillfälliga manliga sexkontakter. Hon insjukna-

de i april med generaliserade, lätt fjällande hudutslag, med klinisk bild som guttat psoriasis. Efter 3 månader med ömmande adeniter, sjukdomskänsla, led- och muskelvärk, viktnedgång och hög SR uppsökte kvinnan en infektionsklinik. Hon remitterades till hudmottagning där hudbiopsi och syfilisserologi utfördes. Det framkom att patienten haft ett genitalt sår några veckor innan utslagen debuterade.

PAD visade granulomatöst, lymfocyt- och plasmacellsrikt infiltrat. Immunhistokemisk analys med spiroketantikropp var negativ (eventuellt på grund av patientens adekvata immunförsvar). Serologiska test för syfilis visade i juli TPPA 20 480/VDRL 64 och efter behandling TPPA >160 (inte titrerat)/VDRL 1.

Fall 3. En 20-årig, tidigare frisk man, som haft tillfälliga sexkontakter med män, sökte i juni för balanitbesvär. Prov för sexuellt överförbara infektioner, inklusive syfilis, var negativa. En månad senare uppkom flera rodnade, knappformade och upphöjda lesioner på penis kring sulcus coronarius. Dessa utreddes med hudbiopsi och ny syfilisserologi. Ytterligare en vecka senare tillkom enstaka rodnade fläckar i handflator, fotsulor samt på bålen.

PAD visade plasmacellsrikt infiltrat; immunhistokemisk analys med spiroketantikropp var positiv. Serologiska test för syfilis visade i juli TPPA 2 560/VDRL 32 och efter behandling TPPA > 160 (inte titrerat)/VDRL 2.

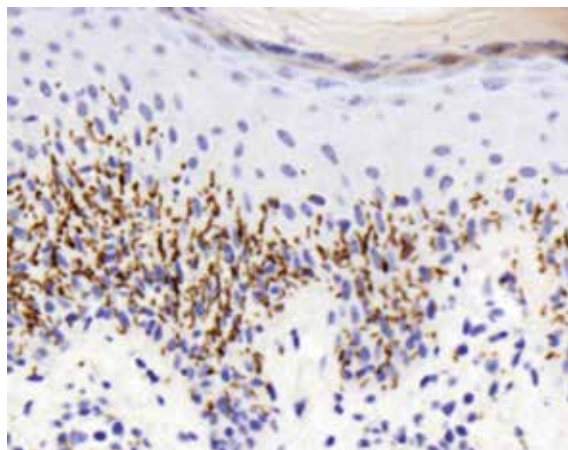
Fall 4. En 70-årig gift kvinna fick i januari ledbesvär som behandlades med prednisolon. Under våren tillkom psoriasiforma hudförändringar i handflator och fotsulor samt enstaka rodnade fläckar på underbenen. Behandling med stark steroidkräm gav ingen effekt. Kvinnan remitterades till hudmottagning. Hudbiopsi från handflata och syfilisserologi utfördes. Det framkom att patienten haft en »böld« genitalt i början av året - ett primärt syfilissår?

PAD visade diskret interfaserdermatit och cellfattiga inflammatoriska infiltrat med enstaka plasmaceller; immunhistokemisk analys med spiroketantikropp var positiv. Det sparsamma infiltratet berodde troligen på den immunsupprimerande prednisolonbehandlingen. Serologiska test för syfilis visade i april TPPA > 40 960/VDRL 256 och efter behandling TPPA > 160 (inte titrerat)/VDRL 4.

Vid fortsatt utredning framkom att syfilisserologiska test var positiva även hos maken.

SAMMANFATTNING

Samtliga patienter bedömdes ha sekundär syfilis. Patienten i det tredje fallet hade både primär och sekundär syfilis. Alla hade positiva screeningprov för syfi-



Figur 9. Immunhistokemisk analys (diaminobensidin; x40) med spiroketantikropp.

lis (IgG- och IgM-antikroppar påvisade med kemiluminescensmetodik, CMIA), och TPPA- och VDRL-test utfördes. Behandling gavs med injektion av Tardocilin intramuskulärt 2 gånger med 1 veckas mellanrum. Patienternas allmänna symtom och hudförändringar gick i regress. En ovanlig manifestation var infektion med både *Helicobacter pylori* och *Treponema pallidum* hos patienten i det första fallet [6]. Patienten i det fjärde fallet hade kvarstående ledbesvär som sannolikt inte var relaterade till syfilisinsjuknandet.

Epidemiologiska data visar att syfilisincidensen ökar, framför allt i gruppen män som har sex med män. Våra fallbeskrivningar illustrerar att syfilis kan drabba män och kvinnor i olika åldrar oavsett sexuell preferens. Infektionen kan förbli oupptäckt under längre tid, ett primärsår kan vara litet, obemärkt och läka ut utan behandling. Symtomen kan vara svåra att relatera till en oskyddad sexkontakt flera veckor eller månader tidigare. Syfilis är även i dag en stor imitatör. Vårt budskap är: tänk på möjlig syfilisinfektion vid oklar feber, svårbedömda exantem och svårförklarade allmänna symtom! ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:EWLR

REFERENSER

1. Thyresson N. Från Franzoser till AIDS. Kapitel ur de veneriska sjukdomarnas historia i Sverige. Stockholm: Carlssons Bokförlag; 1991. p.9-14.

2. Socialstyrelsen. Vård och omsorg för asylsökande med flera. socialstyrelsen.se/vardochomsorgfor-asylsokandemedflera/halsundersokning/provtagning

3. Sexuellt överförbara

bakteriella infektioner - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2015;26(1):16-30.

4. Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi (SSDV). Riktlinjer och natio-

nella vårdprogram. Venerologi. <https://ssdv.se/venerologi/riktlinjer>

5. World Health Organization. WHO Fact Sheet. Sexually transmitted infections (STIs). August 2016.

www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/

6. Mylona EE, Baraboutis IG, Papastamopoulos V, et al. Gastric syphilis: a systematic review of published cases of the last 50 years.

Sex Transm Dis. 2010;37(3):177-83.

SUMMARY

Syphilis – an old imitator is back on the stage

Syphilis is one of the oldest sexually transmitted infections and caused by the spirochete *Treponema pallidum*. The incubation time is 10–90 days and patients are contagious for approximately one year. In Sweden all blood donors and pregnant women are screened. By law, individuals with early syphilis (primary and secondary stages) are reported and contact tracing is performed. The syphilis incidence is increasing in Europe, USA and many other countries. The main drivers are men having sex with men. Diagnosing syphilis can be challenging because the non-tender, often genital ulcer of primary syphilis can go unnoticed. Symptoms during secondary syphilis can be flu-like such as fever, lymphadenopathy and headache; an unspecific skin rash can appear. Serologic tests are usually positive 1-2 weeks after infection. Treatment of choice is benzathinpenicillin 2.4 million units intramuscularly. Four case reports illustrate the diverse scenario of syphilis infection.