



En mann i 40-årene med sår på penis og utslett på underarmen

NOE Å LÆRE AV

KNUT LUNDEKVAM

E-post: knut.lundekvam@gmail.com

Olafiaklinikken

Oslo universitetssykehus

og

Studentsamskipnaden i Oslo og Akershus Helse (SIO Helse)

Knut Lundekvam (f. 1983) er lege i spesialisering i allmennmedisin og fastlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter..

MICHELLE HANLON

Olafiaklinikken

og

Nasjonal kompetansetjeneste for seksuelt overførte infeksjoner

Oslo universitetssykehus

Michelle Hanlon (f. 1978) er spesialist i «genitourinary medicine» fra Irland og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En mann i 40-årene oppsøkte venerolog fordi han mistenkte at han hadde en kjønnssykdom. Forløp og behandlingsvalg ble mer komplisert og tverrfaglig enn først antatt.

En mann i 40-årene oppsøkte venerologisk poliklinikk på grunn av et nyoppstått sår på penis. Noen år tidligere hadde han fått diagnosen genital lichen sclerosus. Han var ellers frisk og fortalte at han jevnlig testet seg for seksuelt overførbare infeksjoner. Han hadde ikke noen fast partner, men enkelte mannlige sexpartnere. De siste ukene hadde han hatt lett nedsatt allmenntilstand og mild hodepine. I tillegg hadde han fått et ikke-kløende utslett på venstre arm og en uøm forandring under tungen.

Ved undersøkelse var huden på glans penis og preputium sklerosert og hypopigmentert.

Det var et 3 mm sår på frenulum (fig 1) og et 5 mm sår på scrotum (fig 2). Sårene var ikke indurert. Pasienten klaget over ømhet og svie ved prøvetaking. I høyre lyske ble det palpert en 1 cm stor uøm lymfeknute. Det ble også funnet et makuløst utslett på venstre underarm (fig 3) og en 2 mm hvitlig lesjon under tungen like ved den sublingvale karunkelen (fig 4).



Fig 1 Sår på penis med lichen (sirkel)



Fig 2 Sår på scrotum (sirkel)

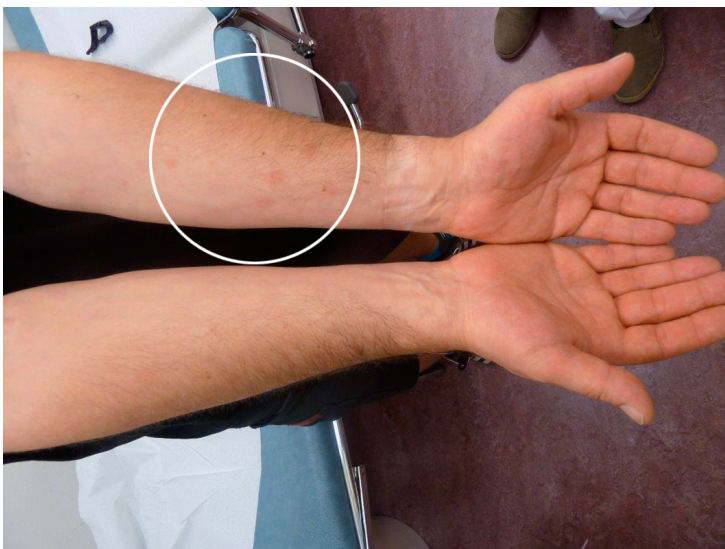


Fig 3 Makulært utslett på underarm (sirkel)

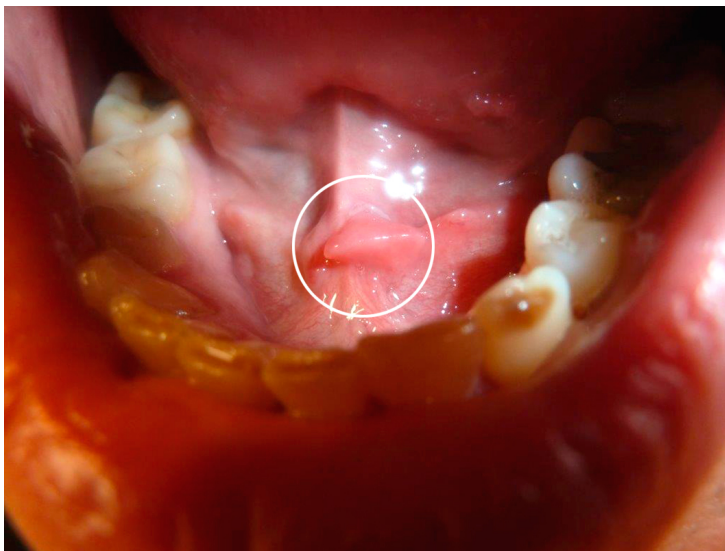


Fig 4 Hvitlig sårforandring under tungen med forstørret karunkel (sirkel)

Penselprøver tatt fra sårene på munnslimhinne, penis og scrotum ble testet for herpes simplex-virus (HSV) type 1 og 2, *Treponema pallidum*, adenovirus og lymfogranuloma venerum (LGV). Et standardisert testbatteri for menn som har sex med menn ble utført. Dette består av tester for hiv, syfilis, hepatitt B, hepatitt C, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* og *Neisseria gonorrhoeae*.

Det er mange differensialdiagnoser når det dreier seg om urogenitale sår og utslett på kroppen. Vanlige årsaker inkluderer legemiddelreaksjoner og erythema multiforme i forbindelse med viral infeksjon, for eksempel herpes simplex. Lichen sclerosus kan gi orale manifestasjoner, og det var kjent at pasienten hadde lichen sclerosus genitalt.

Sekundær syfilis kunne forklare både mannens lettere nedsatte allmenntilstand og sårene på penis, scrotum og i munnslimhinne. Da det hos menn som har sex med menn er høy forekomst av syfilis, var dette en sannsynlig differensialdiagnose.

Pasienten ble satt opp til kontroll tre dager etter første konsultasjon. Serumprøvesvar for hiv, hepatitt B og hepatitt C var negative, det samme var polymerasekjedereaksjonstester (PCR) for klamydia, gonoreé og *M. genitalium*. Prøver fra sårene var negative for herpes simplex-virus, lymfogranuloma venerum og adenovirus. Derimot var PCR-tester positive for *T. pallidum* fra munn, penis og scrotum. Serologisk test for syfilis var forenlig med behandlingstrengende infeksjon (tab 1).

Tabell 1

Oppsummering av serologiske prøvesvar fra åtte måneder før konsultasjon til tre måneder etter behandling. TPHA - *Treponema pallidum*-hemagglutinasjonstest

Prøver	8 måneder før første konsultasjon	Første konsultasjon	En uke etter første konsultasjon	3 måneder etter behandling
Totalt <i>Treponema pallidum</i>-antistoff	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
<i>Treponema pallidum</i>-IgM-antistoff	Negativ	Grenseverdi	Grenseverdi	Grenseverdi
<i>Treponema pallidum</i>-antistoff (TPHA)	Negativ	++++	++++	++++
Syfilisreagintest	Negativ	16	64	8

Pasienten oppga at han flere år tidligere hadde fått påvist syfilis i serumprøve som ledd i rutinescreening for seksuelt overførbare infeksjoner. Han hadde den gang ingen symptomer og fikk penicillininjeksjoner ukentlig i tre uker. Etter denne hendelsen hadde

han regelmessig testet seg for seksuelt overførbare infeksjoner, siste gang åtte måneder før den aktuelle sykdomsperioden. Tidligere prøvesvar var derfor tilgjengelig for sammenligning (tab 1).

Diagnosen latent syfilis stilles der pasienten ikke har symptomer, men serologiske prøver er positive for sykdommen. Vår pasient beskrev gjennomgått standardbehandling for latent syfilis med ukjent smittetidspunkt. Antistoffer mot *T. pallidum* kan som regel påvises livet ut, også etter vellykket syfilisbehandling. Endringen fra hans prøve tatt åtte måneder tidligere var stigning av syfilisreagintiter fra negativ til 16, omslag fra negativ *T. pallidum*-hemagglutinasjonstest (TPHA) til ++++ samt grensenivå av IgM-antistoffer mot *T. pallidum*.

Syfilisreagintiter beskriver hvor mange ganger en prøve kan utvannes og fortsatt gi positivt resultat for syfilisantistoff. Dette angis med en forynningsfaktor på 0-1-2-4-8-16-32-64-128-256-512. Stigning over to nivåer fra utgangsverdien regnes som sikker økning i antistoffproduksjon. Titerøkningen hos pasienten fra 0 til 16 var derfor diagnostisk for ny syfilisaktivitet, i tillegg til påvist *T. pallidum*-DNA fra sårlesjonene.

Reaktivering etter adekvat behandling er sjeldent og var derfor lite sannsynlig. Pasienten hadde hatt flere nye mannlige sexpartnere de siste åtte måneder. Teoretisk sett kunne han derfor ha vært smittet før forrige negative prøve, da titerstigning etter smitte kan komme etter opp mot tre måneder.

Tentativ diagnose ble sekundær syfilis, med nytt smittetidspunkt i løpet av de siste 11 måneder. Siden han var smittet i løpet av det siste året, hadde han per definisjon tidlig syfilis. Dette har viktige konsekvenser for både smitteoppsporing og behandling, siden man både er mer smittsom og behandlingstiden er kortere. Ved overvåkningen ønsker Folkehelseinstituttet å følge forekomsten av nysmittet syfilis, derfor er det bare tidlige infeksjoner som inkluderes i Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS).

Det ble startet behandling med benzatinpenicillin (Tardocillin) 2,4 mill. IE intramuskulært. Dette er førstevalg ved sekundær syfilis med smittetidspunkt under ett år før behandling. Pasienten fortalte under konsultasjonen at han hadde vært hos fastlegen samme dag på grunn av nedsatt hørsel de siste to ukene. Omgangskretsen hadde reagert på at han virket litt tunghørt. Ved undersøkelse hadde han ved grov test med fingergrnissing og hvisketest redusert hørsel på høyre side. Webers/Rinnes test og otoskopi var uten anmerkning. Generell nevrologisk undersøkelse var ellers normal.

Sett i lys av at pasienten hadde sekundær syfilis, var disse nevrologiske symptomene viktige, da han kunne ha tidlig nevrosyfilis. Han ble derfor henvist til infeksjonsmedisinsk poliklinikk for spinalpunksjon og til øre-nese-hals-lege for utredning av om hørselstapet var forenlig med nevrosyfilis.

Innen en uke var han blitt vurdert av øre-nese-hals-lege på sykehuspoliklinikk. På høyre øre ble det påvist et sensorinevralt hørselstap på opptil 55 dB i diskant ved audiometri, forenlig med nevrosyfilis. Hørselen på venstre side var normal. Det ble anbefalt videre utredning med MR caput for å utelukke acusticusnevrinom, som var en mulig differensialdiagnose.

På infeksjonsmedisinsk poliklinikk samme uke ble pasienten spinalpunktert, og det ble tatt nye blodprøver. Disse viste senkningsreaksjon 50 mm (1-12 mm) og CRP-nivå 22 mg/l (1-4 mg/l) samt en eosinofili på $0,7 \cdot 10^9/l$ ($0-0,4 \cdot 10^9/l$). Syfilisreagintest hadde steget fra 16 til 64 i løpet av en uke. Undersøkelse av spinalvæsken viste 1 celle per synsfelt (< 5 leukocytter) og lett økte nivåer av totalprotein, 0,56 g/l (< 0,45 g/l), IgG-nivå 50 mg/l (8-42 mg/l) og albuminnivå 364 mg/l (180-250 mg/l). IgM- og IgG-antistoffer mot *Borrelia burgdorferi* var negative. PCR-test for *T. pallidum* var negativ.

TPHA-måling viste grenseverdi, som ble kommentert fra mikrobiolog: «Klinisk betydning usikker, lokal produksjon eller lekkasje over blod-hjerne-barriere. Funnet bør sammenholdes med kliniske funn.» Det ble derfor utført en isoelektrisk fokusering og farging av IgG, som ikke ga holdepunkter for lokal IgG-produksjon i spinalvæsken.

Ut fra de kliniske funnene var det sterk mistanke om otosyfilis/nevrosyfilis. Pasienten hadde

en sikker aktiv sekundær syfilis og hans sensorinevrals hørselsreduksjon hadde sammenheng i tid. Med «klassisk» nevrosyfilis forventes økt celletall av leukocytter i spinalvæske eller tydelige holdepunkter for at det er lokal produksjon av syfilisantistoffer spinalt.

Spinalvæskeundersøkelsen påviste derimot et normalt antall leukocytter, moderat økte nivåer av totalprotein og albumin og grenseverdi etter TPHA-måling. Det er umulig å si hvordan penicillinbehandlingen før spinalpunksjonen hadde påvirket resultatet.

Etter tverrfaglig diskusjon ble det besluttet å behandle pasienten med penicillin intravenøst i 14 dager for mulig nevrosyfilis/otosyfilis. Han ble innlagt ved sitt lokalsykehus en uke senere. Behandlingsforløpet var ukomplisert. Sårene ble leget under innleggelsen, og utslettene ble borte. MR caput, anbefalt av øre-nese-hals-lege, ble utført mens pasienten var innlagt. Acusticusnevrinom ble ikke påvist.

Pasienten kom til kontroll hos venerolog kort tid etter at den intravenøse behandlingen var fullført. Det ble gjort smitteoppsporing, og nye syfilistilfeller ble oppdaget.

Pasienten rapporterte at følelsen av å ha dotter i det høyre øret hadde avtatt, men at han fortsatt syntes han hørte litt dårlig og hadde lett øresus. Det er forventet at syfilisreagintesten går ned med minst to titertrinn innen seks måneder ved adekvat behandling. Ved kontroll tre måneder etter behandlingen hadde pasientens syfilisreagintest falt tilfredsstillende fra 64 til 8.

Nytt audiogram hos privatpraktiserende øre-nese-hals-lege var uendret fra forrige gang og viste et mindre diskanttap. Det ble planlagt videre oppfølging hos venerolog etter seks og 12 måneder, i henhold til europeiske retningslinjer for syfilis (1), og nytt audiogram.

Diskusjon

Syfilis i primærstadiet forbindes med tilstedeværelsen av et sår (sjanker). Inkubasjonstiden er 3–90 dager, og såret har pasienten som regel i flere uker. Det oppstår der *T. pallidum*-spiroketen først penetrerer hud eller slimhinne. Det klassiske såret er solitært, indurert og ikke smertefullt, men syfilissår trenger ikke å ha disse kjennetegnene. Det bør derfor være lav terskel for å ta penselprøver fra orale og genitale sår hos pasienter som tilhører risikogrupper for syfilis.

Symptomer på sekundær syfilis kan overlapse med tilstedeværelsen av primær sjanker, men kommer typisk uker eller måneder etter at såret har forsvunnet. Symptomene er svært mangfoldige og kan lett mistolkes som annen sykdom. Typisk er likevel et rødbrunt utslett som gjerne affiserer hender og fotsåler, varierte slimhinnelesjoner og oftest milde allmennsymptomer, som lett feber og hodepine. Hårtap, lymfadenopati eller affeksjon av lever, nyre, øyne eller sentralnervesystemet kan forekomme.

Nevrosyfilis kan inndeles i fire stadier som er kontinuerlige og overlappende: asymptomatisk nevrosyfilis, aseptisk meningitt, meningovaskulær syfilis og sen parenkymatøs syfilis. Sistnevnte er den «tradisjonelle» nevrosyfilis man forbinder med smitte mange år før debut (tabes dorsalis) og som kan forveksles med nevropsykiatriske psykoselidelser og demens. Denne klassiske sene nevrosyfilis er sjelden i våre dager.

Aseptisk meningitt i forbindelse med syfilis oppstår gjerne innen seks måneder etter smittetidspunktet eller i perioden der utslett assosiert med sekundært stadium utvikler seg. De kliniske funnene er gjerne sterk hodepine, forvirring, kvalme, oppkast og stiv nakke. Hjernenervene som hyppigst er involvert er n. facialis og n. vestibulocochlearis. Sensorinevral hørselstap oppstår hos opptil 20 % av pasientene. Denne manifestasjonen av nevrosyfilis kommer langt tidligere enn meningovaskulær sykdom (2).

Diagnosen nevrosyfilis er vanskelig å stille med sikkerhet, og konsensus mangler. Ved syfilis og neurologiske symptomer skal det gjøres spinalpunksjon. Diagnostikken består av en kombinasjon av ulike serologiske prøver i serum, spinalvæske, leukocytter/protein i spinalvæske og kliniske symptomer og tegn. Klinikere har vært advart mot å forholde seg til strenge retningslinjer for å kunne stille diagnosen, selv om det kan føre til overdiagnostikk

(3). Vår pasient hadde et lavt celletall i spinalvæsken, noe som talte mot invadering av sentralnervesystemet. Andre forfattere har funnet celletall < 5 hos kun rundt en femdel av pasienter med diagnostisk sikker nevrosyfilis (4).

Nevrosyfilis kan rubriseres som «sikker», «presumptiv» og «mulig». Vår pasient falt innenfor kategorien presumpitiv nevrosyfilis. Han hadde sekundær syfilis med nevrologiske symptomer og funn uten annen påvisbar årsak. Utfordringen i dette tilfellet var å tolke uspesifikke funn i spinalvæsken, særlig etter behandling med benzatinpenicillin.

T. pallidum har vært og er fortsatt svært sensitiv for penicillinpreparater. Frem til 1980-årene var intramuskulære injeksjoner med penicilliner i forskjellige regimer det foretrukne behandlingsoalternativet, også for nevrosyfilis (5). Etter hvert ble det rapportert om tilfeller av nevrosyfilis etter behandling av latent syfilis med penicillin intramuskulært (6). Det ble i senere studier vist at benzatinpenicillin intramuskulært ikke gir tilstrekkelig konsentrasjon i spinalvæsken for sikker eradikasjon av *T. pallidum* i sentralhjernsystemet (7). Dette førte til at retningslinjene for behandling av nevrosyfilis er endret til administrasjon av penicillin intravenøst. Denne behandlingen ble derfor valgt for vår pasient.

Ikke alle vil ha så god sykdomsinnsikt som ham. Han oppsøkte selv venerolog, mistenkte selv syfilis og tilhørte risikogruppen menn som har sex med menn. Symptomene var ikke helt karakteristisk for syfilis, og man hadde flere andre differensialdiagnoser i tankene.

Det ville vært mer utfordrende å stille diagnosen i allmennpraksis, der det kan være vanskelig å spørre om seksualvaner. Allmennleger bør, etter vår mening, gjøre det til en vane å spørre sine pasienter om seksuell legning og seksuell praksis. Er dette kartlagt, kan man eventuelt tilby rutinescreening for seksuelt overførbare infeksjoner. Pasienter som testes for hiv, skal også testes for syfilis. Menn som har sex med menn bør testes minst én gang i året for seksuelt overførbare infeksjoner.

Hos vår pasient var PCR-test positiv fra alle sår, selv fra en klinisk lite fremtredende oral slimhinneforandring. PCR-test av sår forårsaket av *T. pallidum* har en sensitivitet på 82 % og en spesifisitet på 95 % (8) og er et nyttig tillegg til serumprøver for diagnostikk av genitale, anale og orale lesjoner hos pasienter som kan ha vært utsatt for syfilissmitte. Ved primær syfilis vil man kunne få positiv PCR-test på penselpinne før det dannes antistoffer i serum. Dette kan gi pasienten tidlig avklaring og behandling og dermed hindre videre smitte.

Vår pasient hadde ikke lagt merke til noe sår i forkant av den aktuelle sykdomsperioden. Det er ikke uvanlig at sekundær syfilis oppstår uten at pasienten selv har oppdaget noe sår (9). Uømme sår analt kan være vanskeligere å oppdage enn sår på penis. Rundt en femdel av primære sjankere finnes i munnen og ses i økende grad i analregionen hos menn som har sex med menn (10). En syfilitisk sjanker kan i prinsippet oppstå i enhver kroppsdel som er utsatt for direkte smittekontakt, for eksempel er det rapportert om funn på øyelokk hos en hivpositiv mann (11).

Syfilis er sjeldent i Norge, selv om insidensen har økt etter tusenårsskiftet. I 2016 ble det diagnostisert 188 nye tilfeller på landsbasis, 80 % av dem hos menn som har sex med menn (12). Lav insidens av sykdommen gjør at de fleste leger statistisk sett ikke ser ett eneste tilfelle gjennom sin karriere. Forekomsten er høyere i risikogrupper, som menn som har sex med menn, personer med utenlandsk seksuell kontakt eller bakgrunn fra andre land eller personer involvert i kjøp eller salg av seksuelle tjenester. En kort seksualanamnese vil ha stor verdi for å identifisere personer i slike risikogrupper. Menn som har sex med menn eller sexkjøpere er en heterogen gruppe man ikke kan regne med å «gjenkjenne».

Sykdommens mangeartede kliniske manifestasjoner gjør at leger i flere spesialiteter kan få kontakt med pasienter med syfilis, det gjelder blant andre spesialister i øre-nese-hals-sykdommer, øyesykdommer, psykiatri og nevrologi. Hvis en pasient tilhører en risikogruppe, bør syfilisserologiske undersøkelser inngå som del av utredningen.

Denne sykehistorien understreker viktigheten av kartlegging av nevrologiske symptomer

før man gir syfilisbehandling. Leger bør være klar over at nevrosyfilis kan utvikle seg relativt tidlig i forløpet av sykdommen.

LITTERATUR:

1. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. 2014; 28: 1581 - 93. JanierMHegyiVDupinN 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1581-93.
2. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 187 - 209. [PubMed]
3. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. I: Biller JM, Ferro J, red. *Handbook of Clinical Neurology*, volume 121. London: Elsevier, 2014: 1461-72.
4. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA* 1972; 219: 726 - 9. [PubMed][CrossRef]
5. Dunlop EM. Penicillin and the control of syphilis. *Am Heart J* 1974; 88: 395 - 400. [PubMed][CrossRef]
6. Jørgensen J, Tikjøb G, Weismann K. Neurosyphilis after treatment of latent syphilis with benzathine penicillin. *Genitourin Med* 1986; 62: 129 - 31. [PubMed]
7. Mohr JA, Griffiths W, Jackson R et al. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA* 1976; 236: 2208 - 9. [PubMed][CrossRef]
8. Grange PAL, Gressier L, Dion PL et al. Evaluation of a PCR test for detection of *treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 546 - 52. [PubMed][CrossRef]
9. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 205 - 16. [PubMed][CrossRef]
10. Carlson JA, Dabiri G, Cribier B et al. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am J Dermatopathol* 2011; 33: 433 - 60. [PubMed][CrossRef]
11. Cillino S, Di Pace F, Trizzino M et al. Chancre of the eyelid as manifestation of primary syphilis, and precocious chorioretinitis and uveitis in an HIV-infected patient: a case report. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 226. [PubMed][CrossRef]
12. Gonoré og syfilis i Norge 2016. Årsrapport MSIS-tall. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.

Publisert: 8. januar 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0128

Mottatt 3.2.2017, første revisjon innsendt 19.5.2017, godkjent 3.11.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no