

Lues maligna (noduloulceratív szifilisz) HIV-fertőzött betegen

Lues maligna (ulceronodular syphilis) in a patient with HIV infection

BRUNNER ALEXANDRA DR., BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR., TAMÁSI BÉLA DR.,
MARSCHALKÓ MÁRTA DR., SÁRDY MIKLÓS DR., TÓTH BÉLA DR.
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A lues maligna a szekunder szifilisz egy ritka és súlyos formája. Kialakulási esélyét a HIV-fertőzés 60-szorosára emeli. Lefolyása során a bőrtüneteket prodromális tünetek, láz, hányinger, ízületi fájdalom vezethetik be. A bőrön papulopustulákból rapidan progrediáló, multiplex, fájdalomtalan/ kissé érzékeny ulcusok alakulnak ki, melyek heggel gyógyulnak. A szerzők egy 27 éves, kezeletlen HIV-fertőzött férfibeteg esetét ismertetik, akinél testszerte jelentkeztek noduloulceratív tünetek. Vizsgálatakor komplett szifilisz szerológia pozitívitás volt észlelhető, emelkedett RPR titerrel (1:512). A bőrtünetek penicillin terápia után drámaian javultak. A szerzők felhívják a figyelmet a HIV-fertőzés szerepére a szifilisz tünettaniában befolyásolásában, kiemelik a szifilisz differenciáldiagnosztikai nehézségeit ulceratív tünetek esetén.

Kulcsszavak:
szekunder szifilisz – HIV-fertőzés – ulcus

SUMMARY

Lues maligna is a rare but severe form of secondary syphilis. Patients with HIV infection are 60 times more likely to have the noduloulcerative form of syphilis. During the course of the disease marked prodromal symptoms may precede the skin findings such as fever, nausea, arthralgia. Lesions start as pustules, papules that progress rapidly to painless/ slightly tender, multiple ulcers that heal with scarring. The authors present a case of a 27-year-old untreated HIV-infected man with extensive noduloulcerative lesions. Laboratory studies revealed positive serological tests for syphilis with RPR positivity at 1:512. The skin findings rapidly improved after penicillin therapy. The authors draw attention to the role of HIV infection in the presentation of syphilis, and highlight the importance of syphilis in the differential diagnosis of ulcerative lesions.

Key words:
secondary syphilis – HIV infection – ulcer

A szekunder szifilisz a *Treponema pallidum* akvirálását követően számított 9. hét után, hematogén szórást követően jelentkezik jellemzően nem viszkető, szimmetrikus maculopapulosus exanthema formájában. Az elváltozások néhány hét alatt heg nélkül gyógyulnak (1). A lues maligna (malignus szifilisz/noduloulceratív szifilisz) a szekunder szifilisz olyan ritka és súlyos formája, melyben pustulák, nodusok és ulcusok uralják a klinikai képet. A szifilisz esetek számának növekedésével a ritka formák gyakoribb megjelenésével is számolni kell (2). Az alábbiakban egy 27 éves kezeletlen HIV-fertőzött páciens esetét ismertetjük, aki az arcon, felső végtagon és törzsön gyorsan kialakuló ulcusokkal jelentkezett STD ambulanciánkon.

Esetismertetés

27 éves férfibeteg vizsgálatát az Egyesített Szent László és Szent István Kórházból kérték 4 hónapja kezdődő, fájdalomtalan, nem viszkető „gennyes, gyulladt pattanásokként” induló, majd kisebesedő bőrtünetek, illetve RPR és TPPA pozitívitás miatt.

Első bőrtünete az orrgyök felett jelentkezett, láz, hőemelkedés, hányinger a bőrtünetek előtt nem volt.

Anamnézisében 6 évvel korábban verifikált HIV-1 vírusfertőzés szerepel, melyet a beteg az első konzultáció alkalmával rákérdezésre sem említett. Gondozásra nem járt, a kezelést elutasította. Korábbi szifiliszfertőzést negált, utolsó negatív szifilisz szerológiája 10 hónappal vizsgálata előtt készült.

Vizsgálatakor a törzsön, a felső végtagon, az arcon gennyes lepedékkel fedett, erythemás szélű, 1–8 cm átmérőjű, ulcerált multiplex plakkokat és nodusokat láttunk (1. a-e ábra). Szájnyálkahártya, tenyéri és



1. ábra

a) A beteg mellkasán, felső végtagján b) nyakán c-d) vállán, hátán különböző stádiumú ulcusok, környezetükben kisebb nodusokkal e) a jobb felkaron lévő lézió közelebbi felvétele

talpi tünete nem volt. Péniszen ödéma, ill. tenyéryni, mérsékelten infiltrált plakkok voltak láthatóak. Lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia nem volt. Fejfájás, látás-, illetve hallászavar nem jelentkezett.

A szifilisz szerológiai vizsgálatok komplett pozitivitást mutattak (RPR 1:512-ig pozitív, TPPA: pozitív, TP ELISA: pozitív). A nyakon észlelt ulcusból *Treponema pallidum* PCR vizsgálat negatív eredményt adott. *Neisseria gonorrhoeae* tenyésztés (pharynx, urethra, anus) eredménye negatív lett. HIV-1 RNS kópiaszám 96000 kópia/ml, CD4 szám 788/ul volt. Kontakusként a beteg egy 8 hónappal korábbi külföldi kapcsolatot jelölt meg. Neurológiai, szemészeti, otoneurológiai vizsgálatba a páciens nem egyezett bele.

Rutin laboratóriumi vizsgálatai között mérsékelt anémia (Htc 0,38%, Hgb 124 g/l), normál vese- és májfunkció, emelkedett CRP (57,3 mg/l) és sülyedés (62 mm/h) volt észlelhető.

A kiterjedt noduloulceratív tünetek alapján másodlagos szifilisz ritka formájának, a lues malignának a lehetősége merült fel, melyet a magas titerű szifilisz szerológiai pozitivitás megerősített.

Tekintettel a súlyos *Jarisch-Herxheimer* reakció veszélyére, napi 2x100mg dózisban doxycyclin előkezelés történt 2 napig, majd a módszertani ajánlásoknak megfelelően heti 2,4 ME benzathin-benzylpenicillin intramuszkuláris kezelés 3 hétig. Egy héttel az első penicillinkezelés után a tünetek jelentősen javultak, és hegekkel gyógyultak a harmadik hét végére (2. a-b ábra).

Az igazolt HIV-koinfekció miatt azonnali neurológiai kivizsgálás, illetve antiretrovirális kezelés elindítását javasoltuk, azonban a páciens sem az Egyesített Szent László Kórházban, sem a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikájában, továbbá a kezelés utáni kontrollvizsgálatokon sem jelent meg, többszöri megkeresésünk ellenére sem.

Megbeszélés

A lues maligna első leírására 1859-ben került sor. *Bazin* a szifilisz noduláris formájaként ismertette (3). 1897-ben *Neisser* és *Haslund* hívta fel a figyelmet egyidőben, de egymástól függetlenül a terciér szifilisz gummáitól történő elkülönítésre. A maligna kifejezés a klinikai képre jellemző multiplex ulcusok miatt terjedt el (4, 5).

Prevalenciáját *Haslund* szifilisz betegekben 0,36%-ra értékelte 1897-ben. 1900 és 1988 között 14 lues malignás esetet publikáltak. Majd a HIV-fertőzés terjedésével a lues maligna gyakorisága is emelkedett. A noduloulceratív forma megjelenésére immundeficiens állapot hajlamosít. A pre-HIV érában krónikus alkoholizmus, malnutríció, iv. drogabúzus, tuberculosis, diabetes mellitus volt a leggyakoribb predisponáló tényező, majd a HIV-fertőzés/AIDS 60-szorosára emelte a lues maligna kialakulási esélyét. Az első HIV pozitív lues malignával diagnosztizált esetet 1987-ben közölték (6). 1996-ban német retrospektív vizsgálatban 11.368 HIV fertőzöttről 151 (1,3%) betegnek volt szifilisz, s közülük 11 (7,3%) páciens noduloulceratív formában szenvedett (3, 6, 7). Angol nyelvű irodalom alapján 2017-ig kevesebb, mint 40 lues malignás esetet publikáltak (8).

A lues maligna patogenezisében szerepet játszó immunológiai tényezők pontosan nem ismertek. A cellularis immunitás, a T-helper sejtek hiánya hajlamosíthat e klinikai formára. Az alacsony CD4 szám, az acut HIV-infekció kockázatot jelent. Ugyanakkor az alacsony CD4 szám nem az egyetlen hajlamosító tényező, mivel normál CD4 szám mellett is kifejlődött noduloulceratív szifilisz, ahogy betegünknel is (6, 9).

A lues maligna bőrtünetei pustulákkal, nodusokkal és ulcusokkal indulnak, nyálkahártyatünetekkel kísérve vagy anélkül. A lues maligna fő ismérve a multiplex, különböző fej-



2. ábra

Javuló bőrtünetek egy héttel az első benzathin-benzylpenicillin injekció beadásakor (a) a mellkason és (b) a háton, a bal lapocka felett

lödési stádiumú léziók jelenléte egyidőben: pustulák, nodusok, papulák és jól körülhatárolt kerek/ovális ulcusok, szélekön lemezesen varral fedve. Arcon ritkán facies leonina is kialakulhat. A bőrtünetek predilekciós helye a törzs, végtagok és az arc. Szájnyálkahártya tünet, tenyéri és talpi tünet, hajas fejbőr érintettsége (alopecia) kevésbé jellemző, mint a szekunder szifilisz jellegzetes formájában (3). Betegünknel a típusos, noduloulceratív tüneteket láttuk, a predilekciós helyeknek megfelelően. Az első bőrtünet esetünknel az arcon indult, mely jellemző a kórképre. A klinikai kép pleomorf volt, különböző fejlődési stádiumú léziókat láttunk egyszerre: papulák, plakkok, varral fedett, nedvező ulcusok, hegek.

A lues maligna bőrtüneteit gyakran nem specifikus, prodromális tünetek vezetik be, mint a láz, hidegrázás, fáradékonyság, étvágytalanság, fogyás, hányás, hányinger, izületi fájdalom, myalgia, fejfájás. A lues maligna általában generalizált lymphadenomegáliával jár, míg a belső szervek érintettsége ritka. A leggyakoribb extracutan megjelenés a májérintettség, a has jobb felső kvadránsában fájdalommal és emelkedett májenzim értékekkel (9). Páciensünknel prodromális tünetek, lymphadenomegalia nem volt. Rutin laboratóriumi és fizikális vizsgálattal máj érintettséget nem láttunk.

A lues malignával diagnosztizált betegek 50%-ában van cerebrospinális folyadék eltérés, általában neurológiai tünet nélkül (aszimptomatikus neuroszifilisz) (10). Ritka esetben nemcsak központi idegrendszeri érintettséggel, hanem szem érintettséggel is járhat, pl. keratitis. Páciensünknel neurológiai és szemészeti vizsgálat a beteg beleegyezése hiányában nem történt.

Diagnózisra a pre-HIV érában a Fisher-féle kritériumrendszert használták: 1) kiterjedt noduloulceratív tünetek, 2) emelkedett szifilisz-szerológia titerek, 3) súlyos Jarisch-Herxheimer reakció, 4) drámai javulás antibiotikum terápia. A kritériumokból esetünkben a 4-ből 3 teljesült. A léziók szövettani vizsgálata megegyezik a szekunder szifilisz szöveti képével, melyre jellemző a dermis középső és felső részé-

vasculitis (pl.: polyarteritis nodosa, cryoglobulinaemiás vasculitis)
pyoderma gangrenosum
cutan lymphoma (mycosis fungoides)
leismaniasis
lepra
pityriasis lichenoides et varioliformis acuta
frambözia (yaws)
mycobacteriális fertőzés (pl.: scrofuloderma)
mycosis (pl.: histoplasmosis, penicilliosis, cryptococcosis)
tercier szifilisz, gummák

1. táblázat

Noduloulceratív szifilisz differenciáldiagnosztikája

ben a plazmasejtes infiltrátum, perivasculáris infiltráció, endothelialis oedema, fibrinoid necrosis, epitheloid és óriássejtes infiltráció. Lues maligna esetén spirocheták direkt kimutatása sokszor sikertelen, szöveti azonosításra a *Warthin-Starry* festés lehet alkalmas (11). A *T. pallidum* PCR vizsgálat szekunder szifilisz bőrtüneteiből 40%-ban mutat csak pozitív reakciót, így páciensünknel a nyaki régióban észlelt ulcusból vett PCR vizsgálat negatív eredménye nem mond ellent a szekunder szifilisz diagnózisának (12).

Szekunder szifilisz esetén a specifikus és nem specifikus szifilisz szerológiai reakciók pozitívak. A lues malignára jellemző kifejezett RPR titer emelkedése miatt a pro-zóna jelenségre kifejezetten figyelni kell. A legmagasabb leközölt titer 1:8192 volt (3).

A lues maligna differenciáldiagnosztikájában szerepet játszó kórképeket az 1. táblázat mutatja be (6, 10). A 2. táblázatban a terciér szifilisz és a lues maligna összehasonlítása található (6). Páciensünknel a beutaláskor észlelt RPR és TPPA pozitivitás a lues maligna diagnózisát erősítette meg. A rapidan, hetek alatt kialakult, multiplex ulcusok, kifeje-

Lues maligna (szekunder szifilisz)		Szifilisz gummosa (tercier szifilisz)
gyorsan, hetek alatt kialakuló, kerek/ovális, széli részen varral fedett, multiplex ulcusok, nodusok, általában érzékenyek/fájdalmasak	bőrtünetek jellemzői	lassan, évek alatt kialakuló, körülírt, széleken terjedő, fájdalomtalan, gumyszerű, szoliter nodularis vagy tumoros beszűrődés, fájdalomtalanul ulcerálódhatnak
nincs centrális gyógyulás, heggel gyógyul	lefolyás	centrálisan gyógyul, heget hagy hátra
kifejezetten emelkedett	RPR titer	esetek 40%-ban már negatív
jellemző	lymphadenopathia	nem kíséri
jellemzőek	prodromális tünetek	nincsenek

2. táblázat

A lues maligna és a terciér szifilisz elkülönítése

zetten emelkedett RPR titer (1:512) alapján szekunder szifilisz diagnózisát állítottuk fel.

A lues maligna lefolyásában kezelés hiányában újabb és újabb relapszusok várhatóak, míg a szekunder szifilisz általános formáiban bőrtünetek spontán, kezelés nélkül is múlhatnak (13).

Szekunder szifilisz esetén, így lues malignában is összadózisban két adag benzathin-penicillin 2,4 ME im. (1. és 8. napon) adása javasolt Magyarországon. Ugyanakkor az IUSTI (2014) és CDC (2015) ajánlásai korai szifilisz (primer, szekunder, latens recens, ≤ 1 év) esetén összesen egyszeri dózisként im. 2.4 ME benzathin-penicillin kezelést javasolnak. Amennyiben neuroszifilisz is igazolódik, javasolt iv. kristályos penicillin 6x4ME/nap 14 napig. A gyakori Jarisch-Herxheimer reakció kivédésére a kezelést megelőzően 40 mg p.os prednisolon vagy a terápia gyengébb antilueticummal bevezetése javasolt két napon keresztül (pl.: doxycyclin per os) (14-16). Páciensünk bőrtünetei im. benzathin-penicillin kezelésre kifejezett javulásnak indultak. Jarisch-Herxheimer reakciót doxycyclin előkezelés mellett nem észleltünk. Tekintettel páciensünk HIV pozitívására, 1:512-ben pozitív RPR titerre és a lues malignának megfelelő klinikai képre, az aszimptomatikus neuroszifilisz kizárásának hiányában további iv. penicillinkezelés is ajánlott lett volna, de a páciens kontrollvizsgálatokon nem jelent meg többszöri megkeresésünk ellenére sem.

Követés során a CDC a nontreponemális tesztek ismétlését 6 és 12 hónappal a terápia után javasolja. Az RPR túl korai vizsgálata jelentősen megemelkedett értékeket mutathat terápia után, különösen HIV-pozitív páciensekben (6, 9, 16). IUSTI az RPR/VDRL vizsgálatát 1, 3, 6 és 12 hónappal a terápia után javasolja. A teszteknek 6 hónapon belül kell 2 hígítási lépcsőt csökkennie (15).

Bemutatott esettünkkel felhívjuk a figyelmet a lues maligna felismerésének fontosságára, illetve ennek kapcsán a korai vagy nem diagnosztizált HIV-fertőzés vizsgálatának szükségességére. Kiemelendő, hogy HIV-fertőzött nodulo-ulceratív szifilisz eseteknél az aszimptomatikus neuroszifilisz kizárása céljából tünetmentes esetekben is javasolt és fontos a liquorvizsgálat. Esetünk emellett jól példázza nem megfelelő compliance esetén a nemibeteg gondozás nehézségeit: „*Omnis syphiliticus mendax (est)*”, vagyis a kezelőorvos sose lehet benne biztos, hogy a páciens minden részletet elmond a valóságnak megfelelően, így páciensünk is tagadta első kontroll alkalmával HIV fertőzöttségét, majd a ren-

delkezésre álló kivizsgálási és kezelési lehetőségeket elutasította, kontrollra nem jelentkezett (10).

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, (2013) 160-180.
2. European Centre for Disease Prevention and Control: Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm, (2018).
3. Tucker J. D., Shah S., Jarell A. D. és mtsai.: Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. Sex Transm Dis. (2009) 36 (8), 512-4.
4. Neisser A.: Malignant syphilis. Br J Dermatol. (1897) 9, 11–26.
5. Haslund A.: Syphilis maligna. Archiv für Dermatologie und Syphilis. (1897) 38, 345–92.
6. Passoni L. F., de Menezes J. A., Ribeiro S. R., Sampaio E. C.: Lues maligna in an HIV-infected patient. Rev Soc Bras Med Trop. (2005) 38 (2), 181-4.
7. Sands M., Markus A.: Lues maligna, or ulceronodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review. Clin Infect Dis. (1995) 20, 387–90.
8. Mena Lora A. J., Braniecki M. és mtsai.: The great impostor: Lues maligna in an HIV-infected male. SAGE. (2017) 5, 2050313X17731050.
9. Gevorgyan O., Owen B. D., Balavenkataraman A., Weinstein M. R.: A nodular-ulcerative form of secondary syphilis in AIDS. Proc (Bayl Univ Med Cent). (2017) 30 (1), 80–82.
10. Pfohler C., Koerner R., von Müller L., Vogt T., Müller C. S.: Lues maligna in a patient with unknown HIV infection. BMJ case rep. (2011) 2011: bcr0520114221.
11. Kelly J. D., LeLeux T. M., Citron D. R., Musher D. M., Giordano T. P.: Ulceronodular syphilis (lues maligna praecox) in a person newly diagnosed with HIV infection. BMJ case rep. (2011). pii: bcr12201103670
12. Wenhai L., Jianzhong Z., Cao Y.: Detection of Treponema pallidum in skin lesions of secondary syphilis and characterization of the inflammatory infiltrate. Dermatol. (2004) 208 (2), 94-7.
13. Clark E. G., Danbolt N.: The Oslo study of the natural history of untreated syphilis: An epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material a review and appraisal. J Chron Dis. (1955) 2 (3), 311-344.
14. Bőr-És Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma. Módszertani levél a szexuális úton terjedő infekciók kivizsgálásához és kezeléséhez. (2002)
15. Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G. S., Potočnik M., French P., Patel R.: 2014 European Guideline on the Management of Syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2014) 28 (12), 1581-93.
16. Workowski K. A., Bolan G. A.: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015. MMWR Recomm Rep. (2015) 64, 1-137.

Érkezett: 2019. 07. 22.

Közlésre elfogadva: 2019. 07. 26.