Hersenzenuwuitval door vroege syfilitische meningitis: terugkeer van een vooroorlogs ziektebeeld*

F.A.A.Blok, J.de Gans, L.J.Schot, J.R.Mekkes en H.J.C.de Vries

Twee mannen van 39 en 38 jaar, die onbeschermd insertief en receptief anaal seksueel contact met mannen hadden gehad, kwamen in consult, de eerste wegens een rechtszijdige aangezichtsverlamming, de tweede wegens erythemateuze maculae aan de handpalmen en de voetzolen, partiële alopecia, malaise, oorpijn en progressief gehoorsverlies aan het linker oor. De tweede stond onder behandeling wegens HIV-seropositiviteit. Bij beiden werd vroege syfilitische meningitis vastgesteld, waarvan zij herstelden na intraveneuze antibiotische behandeling met benzylpenicilline. Syfilitische meningitis is een complicatie van een vroege syfilisinfectie. Sinds de introductie van penicilline is dit een zeldzaam ziektebeeld geworden. Vroegtijdige herkenning is geboden aangezien syfilitische meningitis kan leiden tot irreversibele schade.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1636-40

De laatste jaren wordt in diverse Europese en Amerikaanse grote steden een toename gezien van syfilis, met name onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). Aan syfilis is recentelijk in dit tijdschrift een klinische les gewijd.[1] Eveneens van recente datum is de beschrijving van 3 patiënten met het 3e stadium met neurosyfilis gekenmerkt door psychiatrische ziektebeelden[2] en neurologische afwijkingen.[3] Veel minder bekend is het vóórkomen van neurologische verschijnselen bij een vroege syfilisinfectie in stadium 2;[4] in stadium 2 treedt een gegeneraliseerd griepachtig beeld op, veelal met huidafwijkingen, waarbij de bacteriën zich vanuit het primaire focus van stadium 1 door het lichaam verspreiden. Met name bij een HIV-co-infectie kan de patiënt binnen 1 jaar na het oplopen van syfilis geconfronteerd worden met mogelijk irreversibele neurologische complicaties. Hier beschrijven wij 2 casussen en benadrukken daarmee het belang van vroegtijdig onderkennen en behandelen van syfilitische meningitis. Binnen een periode van 11 maanden (oktober 2003-augustus 2004) zagen wij in totaal 4 patiënten met syfilitische meningitis.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 39-jarige MSM met een blanco medische voorgeschiedenis, kreeg 3 maanden na een onbeschermd insertief en receptief anaal contact een rechtszijdige aangezichtsverlamming. De huisarts stelde een behandeling in met prednisolon en valaciclovir vanwege aanwijzingen voor een Bell-parese op basis van een herpes-simplexinfectie. De volgende maand vond de huisarts een titer van 1:20.480 bij routinematig serologisch onderzoek met de *Treponema pallidum*-hemagglutinatietest (TPHA), een test op *Treponema*-antigeen die in Nederland wordt gebruikt als screeningstest. Met de 'Venereal Diseases Research Laboratory' (VDRL)-test, een autoantistoftest die wordt gebruikt als marker voor de ziekteactiviteit, werd een titer van 1:16 gevonden en er was een positieve uitslag van de 'fluorescent treponemal antigen'-absorptie(FTA-ABS-)test, een treponemale test die gebruikt wordt als confirmatietest. Hierop verwees de huisarts patiënt door naar de soa-polikliniek van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam (AMC).

Bij lichamelijk onderzoek waren er behoudens de rechtszijdige aangezichtsverlamming geen afwijkingen. Aanvullende diagnostiek, waaronder nucleïnezuuramplificatietests van materiaal uit urethra, anus en farynx op *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* en HIV-serologisch onderzoek, had negatieve uitslagen. Bij neurologisch onderzoek en kno-onderzoek werd een geringe rechtszijdige perifere N.-facialisparese gevonden. Liquoronderzoek toonde een niet-afwijkende druk en verder een pleiocytose, verhoogde IgG- en IgM-indices en een positieve TPHA-titer (tabel). Onder de diagnose 'syfilitische meningitis' werd patiënt opgenomen op de afdeling Dermatologie voor intraveneuze behandeling met benzylpenicilline 4 miljoen E 6 dd gedurende 10 dagen. De behandeling verliep ongecompli-

* Delen uit dit artikel werden eerder gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* (2004;14:209-10) met als titel 'HIV en syfilis: een verraderlijke combinatie'.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
Afd. Dermatologie: hr.F.A.A.Blok, assistent-geneeskundige; hr.dr.J.R. Mekkes en hr.dr.H.J.C.de Vries (tevens: GG&GD, sector Infectieziekten, SOA-polikliniek, Amsterdam), dermato-venereologen.
Afd. Neurologie: hr.dr.J.de Gans, neuroloog.
Afd. KNO-heelkunde: mw.L.J.Schot, kno-arts.
Correspondentieadres: hr.dr.H.J.C.de Vries (h.j.devries@amc.nl).

ceerd en patiënt werd na 10 dagen ontslagen. Serologische nacontrole na behandeling van de syfilis werd elke 3 maanden herhaald. Een half jaar na behandeling waren de liquorafwijkingen verdwenen, behoudens een marginaal verhoogde totaaleiwitconcentratie van 0,51 g/l. De aangezichtsverlamming was hersteld.

Patiënt B, een 38-jarige man, sinds 2 jaar bekend wegens HIV-1-seropositiviteit en condyloma acuminatum, werd via de afdeling Inwendige Geneeskunde naar de soa-poliklniek verwezen in verband met sinds 2 maanden bestaande erythemateuze maculae aan de handpalmen en de voetzolen, partiële alopecia met zogenaamd 'moth-eaten'-aspect en malaiseklachten. Sinds enkele dagen trad daarbij oorpijn op met een progressief gehoorsverlies aan het linker oor. De seksuele anamnese vermeldde onbeschermd insertief en receptief anaal contact met een vaste mannelijke partner. Patiënt gebruikte sinds HIV-seropositiviteit was vastgesteld als antivirale medicatie lamivudine, zidovudine en efavirenz, waarmee een ondetecteerbare virushoeveelheid en een stabiel aantal $CD4^+$-T-lymfocyten werden bereikt (zie de tabel). Bij aanvullend onderzoek was in serum de TPHA-titer 1:20.480 en de titer van de 'rapid plasma reagin'(RPR)-test, een autoantistoftest die wordt gebruikt als marker voor de ziekteactiviteit, 1:128. Bij onderzoek 8 maanden eerder was de TPHA-titer negatief. Nucleïnezuuramplificatietests op *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* van urethra, keel en anus waren alle negatief.

In verband met de gehoorsklachten werd de kno-arts in consult gevraagd die een beeld zag van otitis media met effusie beiderzijds, links met enige vaatinjectie, passend bij een (doorgemaakte) acute otitis media. Het toondrempelaudiogram liet beiderzijds een gemengd verlies zien, bij spraakaudiometrie was de curve rechts 15 dB en links 40 dB verschoven naar rechts op de intensiteitsas. Bij nasofaryngoscopie werd een vergroot adenoïd gezien.

Tevens werd de neuroloog in consult gevraagd. Deze vond naast het gehoorsverlies geen andere afwijkingen. Liquoronderzoek toonde een niet-afwijkende druk en verder een pleiocytose, een verhoogde IgG-index en albumineratio en een positieve TPHA-titer (zie de tabel). De patiënt werd onder de diagnose 'syfilitische meningitis bij secundaire syfilis' opgenomen op de afdeling Dermatologie van het AMC en gedurende 14 dagen intraveneus behandeld met benzylpenicilline 4 miljoen E 6 dd. Tevens kreeg hij een stootkuur met prednisolon 60 mg 1 dd gedurende 5 dagen, die vervolgens afgebouwd werd met 10 mg dagelijks in 5 dagen. De patiënt reageerde goed op de therapie en zijn gehoor werd beter, maar de algehele malaise was bij ontslag nog niet volledig verdwenen. Bij eerste nacontrole door de kno-arts bleek het adenoïd nog slechts licht vergroot te zijn, bij otoscopie werden geen afwijkingen meer

Uitslagen van onderzoek van de liquor cerebrospinalis bij 2 patiënten

bepaling	referentiewaarde	patiënt A		patiënt B	
		bij begin	na 6,5 maand	bij begin	na 5 maand
liquor	helder en kleurloos	helder en kleurloos	helder en kleurloos	helder en kleurloos	licht sanguïnolent
TPHA-titer	–	160	–	80	–
RPR-titer	–	–	•	–	•
erytrocyten	0/mm³	29	41	0	297
lymfocyten	0/mm³	190	9	74	3
monocyten	0/mm³	10	1	59	1
granulocyten	0/mm³	10	0	19	0
totaal eiwit	0,50 g/l	0,94	0,51	0,88	0,88
IgG-index	< 0,7	0,81	•	0,77	•
IgM-index	< 0,1	0,82	•	•	•
albumineratio	0,0-7,8	12,9	•	11,6	•
glucose	mmol/l*	3,5	3,5	3,1	3,4
serum-TPHA-titer	–	20 480	5 120	20 480	2 560
serum-RPR-titer	–	32	1	128	4
perifeer bloed					
HIV-hoeveelheid	0 kopieën/ml	0	•	< 50	< 50
$CD4^+$-cellen	0,46-1,45 × 10^9/l	•	•	0,36	0,58
CD4-CD8-ratio	0,96-4,20	•	•	0,30	0,26

TPHA = *Treponema pallidum*-hemagglutinatietest; RPR = 'rapid plasma reagin'; • = niet bepaald.
*Referentiewaarde afhankelijk van de bloedwaarde.

gezien aan de trommelvliezen en audiometrisch onderzoek liet een gering conductief verlies zien in de lage tonen en enig perceptief verlies bij 6 en 8 kHz. De liquorafwijkingen waren 5 maanden na de behandeling verdwenen, behalve een persisterend verhoogde totaaleiwitconcentratie (zie de tabel).

BESCHOUWING

Historie. Syfilitische meningitis is een ernstige complicatie van syfilis, die eerder werd beschreven in het preantibiotische tijdperk als een vroege vorm van neurosyfilis.[5] Destijds was het een relatief zeldzame complicatie die slechts 6% van alle neurosyfilispatiënten betrof. Sinds de brede introductie van penicilline na de Tweede Wereldoorlog is syfilis bij vrijwel alle patiënten een goed behandelbare aandoening, mits ze in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd. Zodoende werden na 1945 de verder gevorderde stadia van syfilis in landen met een adequate gezondheidszorg een zeldzaamheid.

Begin jaren tachtig van de vorige eeuw trad in Nederland als gevolg van de HIV-epidemie en intensieve vrij-veilig-campagnes een scherpe daling van de soa-incidentie op. Hierdoor werd syfilis, ongeacht het stadium, nog maar sporadisch gezien. Sinds 1999 is er echter een kentering opgetreden en neemt de incidentie van syfilis weer toe, met name onder MSM.[6 7] Deze stijging valt samen met de introductie van effectieve antiretrovirale HIV-therapie die mogelijkerwijs toegenomen risicovol seksueel gedrag tot gevolg heeft door therapie-optimisme.[8]

Syfilitische meningitis en HIV. Al lang is bekend dat de transmissie van HIV wordt vergemakkelijkt door een co-infectie met een andere soa.[9] Dit geldt in het bijzonder voor soa's die gepaard gaan met wondjes, zoals syfilis en genitale herpes. Bij deze aandoeningen is de slijmvliesbarrière verbroken, waardoor viruspartikels en met virus besmette cellen ongehinderd de bloedbaan van de ontvanger kunnen binnentreden. Daarnaast verhogen soa's door ophoping van ontstekingscellen ter plekke van de infectie de transmissie van HIV.

In diverse steden in Europa en de Verenigde Staten wordt een disproportioneel aantal patiënten gezien die zowel syfilis als HIV hebben. In een studie uit Manchester was 37% van de met syfilis besmette groep ook HIV-positief,[10] en in Amsterdam is van de patiënten met syfilis grofweg een kwart eveneens geïnfecteerd met HIV. Geopperd wordt dat HIV het klinische beloop van een syfilisinfectie ongunstig beïnvloedt en een versnelde ziektevoortgang met orgaanbetrokkenheid bewerkstelligt.[11] Dit is echter niet bevestigd in prospectieve studies. Van de hier door ons beschreven casussen was de eerste patiënt HIV-seronegatief, de andere HIV-positief. Twee hier niet beschreven patiënten met syfilitische meningitis waren beiden eveneens HIV-positief.

Na jaren niet meer te zijn gerapporteerd, wordt syfilitische meningitis weer vaker gezien. Mogelijkerwijs speelt HIV-co-infectie hierbij een rol.

De kliniek van syfilitische meningitis. Bij syfilitische meningitis kan een patiënt zich presenteren met hoofdpijn, koorts, epileptische aanvallen of delier.[4 5] Meningeale prikkelingsverschijnselen komen bij ruim 50% van de patiënten voor. De neurologische verschijnselen kunnen optreden binnen enkele weken na de primaire infectie. Een deel van de patiënten heeft dan nog huiduitslag als gevolg van het secundaire stadium van syfilis. De symptomen ontwikkelen zich meestal 3-7 maanden na de primaire infectie, maar een enkele maal pas na jaren. Vaak is er uitval van een hersenzenuw, meestal de 2e , 3e, 6e, 7e of 8e hersenzenuw. Ook is er soms papiloedeem aanwezig. Bij oogafwijkingen bij een patiënt met syfilis moet uveitis luetica worden overwogen, die ook in een vroeg stadium van de infectie kan ontstaan. Een enkele maal wordt een polyradiculopathie gevonden. Hersenzenuwuitval komt bij ongeveer 40% van de patiënten voor. Perceptiedoofheid wordt bij 20% van de patiënten gevonden.

De hersenzenuwuitval wordt veroorzaakt door basilair exsudaat en littekenvorming.[12] Zonder vroegtijdige behandeling kan een cerebrale arteriitis ontstaan, gevolgd door cerebrale infarcten op basis van trombosering.[13 14]

Diagnostiek van syfilitische meningitis. Bij symptomatische neurosyfilis wordt de diagnose behalve op grond van de kliniek en de syfilisserologische uitslagen uiteindelijk gesteld op basis van liquorafwijkingen. Hierbij moet in de liquor de TPHA-titer positief zijn in combinatie met een positieve uitslag van een non-treponemale anticardiolipinetest (VDRL- of RPR-test).[15] Indien de TPHA-titer positief is, maar de anticardiolipinetest een negatieve uitslag heeft, kan de diagnose 'neurosyfilis' toch worden gesteld indien de IgG- of IgM-index of de albumineratio verhoogd is, respectievelijk boven de 0,7, 0,1 en 7,8, in combinatie met een pleiocytose (meer dan 10 mononucleaire cellen per mm^3).[16] Voor het bepalen van de antistofindices en de albumineratio dient met de liquor gelijktijdig ook serum te worden afgenomen.

In een vrij recent artikel wordt het bepalen van een TPHA-index voor het stellen van de diagnose 'neurosyfilis' aanbevolen.[17] Alhoewel deze auteurs hoge sensitiviteit en specificiteit van deze bepaling claimen, heeft deze bepaling nog geen ingang gevonden in huidige diagnose- en therapiestandaarden, aangezien deze waarden nog niet door anderen zijn gereproduceerd.

Bij neurologische symptomen moet men bij een patiënt met een HIV-infectie ook aan andere (opportunistische) infecties denken, zoals infecties met mycobacteriën en fungi. Verder kan gedacht worden aan infecties met andere spirocheten (*Leptospira*, *Borrelia*) en entero- en herpesvirussen. Daarnaast kan bij een acute/actieve HIV-infectie een HIV-meningitis aanwezig zijn die wordt veroorzaakt door het

virus zelf. Hierbij wordt eveneens pleiocytose in de liquor gevonden. Indien er bij een vroege syfilisinfectie geen neurologische verschijnselen zijn, is liquoronderzoek niet zinvol.[18] Ten tijde van een vroege ongecompliceerde syfilisinfectie worden regelmatig liquorafwijkingen gevonden die verdwijnen na eenmalige conventionele behandeling met benzylpenicilline en dan lijkt de diagnose 'asymptomatische neurosyfilis' bij die patiënten niet op haar plaats.[11]

Het advies luidt bij HIV-positieve syfilispatiënten stringente serologische nacontrole te verrichten, dat wil zeggen het 1e jaar 3-maandelijks en het 2e jaar halfjaarlijks, en 1 jaar na behandeling liquoronderzoek te verrichten om persisterende asymptomatische neurosyfilis op het spoor te komen.[15]

Behandeling van syfilitische meningitis. De behandeling van syfilitische meningitis bestaat uit klinische opname voor intraveneuze toediening van hoge doses penicilline. De Nederlandse SOA-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie uit 1997 raadt een behandeling aan met benzylpenicilline 150.000 E/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld in 6 giften gedurende 10-14 dagen, ongeacht de HIV-serostatus van de patiënt.[16] De Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention ontraden bij HIV-geïnfecteerde patiënten het gebruik van doxycycline ter behandeling van syfilis vanwege de kans op therapiefalen.[19]

Ter voorkóming van een Jarisch-Herxheimer-reactie, dat is het massaal vrijkomen van inflammatoire cytokinen ten gevolge van de treponemicide werking van antibiotica bij een gegeneraliseerde syfilisinfectie, wordt wel geadviseerd bij de start van de therapie een prednisolonstootkuur te geven. Onduidelijk is of dit de tijdelijke verslechtering van het neurologische beeld ook daadwerkelijk kan voorkómen.[20] Dit verklaart ook ons inconsistente beleid waarbij patiënt B wel, maar patiënt A geen prednison ontving. Zolang dit niet goed is uitgezocht, is nu het advies prednisolon achterwege te laten, temeer daar hierdoor iatrogene immuunsuppressie wordt veroorzaakt bij patiënten met een systemische infectie.

Serologische controle na de behandeling van syfilitische meningitis is conform het beleid bij vroege syfilis: serologische titercontrole het 1e jaar elke 3 maanden en het 2e jaar halfjaarlijks. Daarbij dient de anticardiolipinetiter, bepaald met de VDRL- of de RPR-test, met een factor 4 te dalen binnen 12 maanden na behandeling. Daarnaast is een controlelumbaalpunctie 6 maanden na behandeling aan te bevelen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 16 maart 2005

Literatuur

1 Schippers EF, Dam AP van, Lavrijsen APM. Sterke toename van het aantal syfilispatiënten in Nederland: vroegtijdige herkenning en behandeling van groot belang. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148:1221-6.
2 Overbeek WA, Schaapveld C, Teijeiro Permuy R. Neurosyfilis in de psychiatrie: verrassende onderliggende aandoening bij 3 patiënten. Ned Tijdschr Geneeskd 2003;147:1533-6.
3 Rinkel GJE, Brouwers PJAM, Lambrechts DAJE. Klinisch denken en beslissen in de praktijk. Een dirigent met epilepsie gevolgd door geheugenstoornissen. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:723-6.
4 Swartz MN, Healy B, Musher DM. Acute syphilitic meningitis. In: Holmes KK, editor. Sexually transmitted diseases. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1999.
5 Merritt HH. Acute syphilitic meningitis. Medicine 1935;14:119-83.
6 Laar MJW van de, Veen MG van. Syfilis in Europa neemt toe. Infectieziekten Bulletin 2003;14:197-9.
7 Jaarverslag 2002. SOA polikliniek. Amsterdam: GG&GD; 2002.
8 Dukers NH, Goudsmit J, Wit JB de, Prins M, Weverling GJ, Coutinho RA. Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS 2001;15:369-78.
9 Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, Ashley RL, Roberts PL, Corey L. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. JAMA 1988;260:1429-33.
10 Ashton M, Sopwith W, Clark P, McKelvey D, Lighton L, Mandal D. An outbreak no longer: factors contributing to the return of syphilis in Greater Manchester. Sex Transm Infect 2003;79:291-3.
11 Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA 2003;290:1510-4.
12 Marra CM. Neurosyphilis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. Infections of the central nervous system. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
13 Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994;331:1469-73.
14 Umashankar G, Gupta V, Harik SI. Acute bilateral inferior cerebellar infarction in a patient with neurosyphilis. Arch Neurol 2004;61:953-6.
15 Richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2002. p. 127.
16 Voorst Vader PC van, Burger CW, Meijden WI van der, Bleker OP, Cairo JP, Merkus JMWM, et al. SOA Diagnostiek en therapie. Richtlijnen 1997. 2e dr. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie; 1997. p. 44.
17 Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. Int J STD AIDS 2000;11:224-34.
18 Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. N Engl J Med 1997;337:307-14.
19 Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recomm Rep 2002;51 (RR-6):1-78.
20 Silberstein P, Lawrence R, Pryor D, Shnier R. A case of neurosyphilis with a florid Jarisch-Herxheimer reaction. J Clin Neurosci 2002;9:689-90.

Abstract

Loss of cranial-nerve function caused by early syphilitic meningitis: the comeback of a pre-war syndrome. – Two men aged 39 and 38 who had had unprotected insertive and receptive anal sexual contact with men are presented: one had paralysis of the right half of his face and the other man had erythematous macules on the palms of his hands and the soles of his feet as well as partial alopecia, earache and progressive loss of hearing in his left ear. The latter one was also HIV-seropositive and on antiretroviral medication. Syphilitic meningitis was diagnosed in both men. The 2 patients recovered after being treated with intravenous benzyl penicillin. Syphilitic meningitis is a complication seen during the early stages of a syphilis infection. Since the introduction of penicillin it has become a rare disease. Early diagnosis is of importance since syphilitic meningitis has irreversible sequelae.
Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1636-40