

Frühmanifestationen der Syphilis

Stephan Lautenschlager

Dermatologisches Ambulatorium, Stadtspital Triemli, Zürich

Quintessenz

- Die Syphilis ist weiterhin auch in der Schweiz präsent.
- Atypische Primäraffekte sind häufig.
- Die vielgestaltigen Manifestationsmöglichkeiten der Syphilis, nicht nur im sekundären Stadium, müssen wieder erkannt bzw. vermittelt werden.
- Jede infiltrierte Ulzeration, die mit einer regionären Lymphknotenschwellung einhergeht, sollte auch an eine Syphilis denken lassen.
- Nur das schnelle Erkennen des Primäraffektes sowie die korrekte Diagnose durch Erregernachweis erlaubt in der Frühphase eine schnelle Therapie und Partnerabklärung zur Reduktion der weiteren Übertragung.

Summary

Early manifestations of syphilis

- *In Switzerland as elsewhere, syphilis is still a live issue.*
- *Atypical primary infections are common.*
- *The multiform possible manifestations of syphilis, not only in the secondary stage, need to be recognised or called to mind again.*
- *Every infiltrated ulceration associated with regional lymphadenopathy should prompt suspicion of syphilis.*
- *Speedy recognition of the primary infection, coupled with correct diagnosis by detection of the pathogen, is the sole basis in the early phase for rapid treatment and partner tracing to reduce further transmission.*

Zusammenfassung

Seit der Jahrtausendwende sind wir in der westlichen Welt – und so auch in der Schweiz – wieder vermehrt mit sexuell übertragbaren Infektionen, insbesondere der Syphilis, konfrontiert. Zahlreiche jüngere Mediziner sind mit der vielgestaltigen Klinik und komplexen Diagnostik nicht mehr vertraut. Um gravierende Auswirkungen einer fehlerhaften Diagnostik der Syphilis auf Erkrankte, aber auch auf Schwangerschaften und Neugeborene zu vermeiden, müssen wir die unterschiedlichen klinischen Manifestationen und deren Abklärungen kennen.

Häufig wird die Diagnose der Syphilis erst im Sekundärstadium gestellt, was einerseits durch atypische Manifestationen bezüglich Morphologie, Lokalisation, Symptomatik oder vollständigen Fehlens des Primäraffektes und andererseits durch den erschwerten Erregernachweis begründet ist. Da die Seroreaktionen üblicherweise erst nach

der dritten Woche messbar werden, basiert bei fehlender Möglichkeit der Erregerkultur die Diagnostik in der Frühphase bei negativer Serologie auf dem Erregernachweis.

Einleitung

Nachdem anfänglich ein bedeutender Wiederanstieg der Syphilis seit 1994 in den Staaten der ehemaligen Sowjetunion beobachtet wurde, liessen sich Ausbrüche ab 1999 auch in Grossbritannien, Irland, Frankreich, Holland und Norwegen registrieren [1]. Ähnliche Trends konnten auch in Deutschland und der Schweiz festgestellt werden [2–4]. Gemäss den Zahlen des BAG nach Wiedereinführung der Meldepflicht per 2006 scheint dieser Trend ungebrochen (2006: 651 Fälle, 2007: 587 Fälle, 2008: 764 Fälle, davon 70% männlich). In Europa und den USA wird die Syphilis v.a. in grösseren Städten registriert. Insbesondere sind in der westlichen Welt Männer betroffen, die Sex mit Männern haben (MSM). Das Wiederauftreten der Syphilis speziell in dieser Bevölkerungsgruppe gibt zur Sorge Anlass, da häufig eine gleichzeitige HIV-Koinfektion besteht, die in der Folge erleichtert eine weitere Verbreitung erfahren kann [5, 6]. Da ein Teil der MSM sich trotz Sex mit Männern als heterosexuell versteht, ist es zu mehreren Berichten von zunehmend infizierten Frauen («heterosexual bridging») [7, 8] und heterosexuellen Männern [2] gekommen.

Speziell sind Männer in der 4. und 5. Lebensdekade betroffen, was einem deutlich höheren Alter entspricht, als dies bei früheren Syphilis-Ausbrüchen der Fall war. Der Prozentsatz der Koinfektion mit HIV wurde je nach Land sehr unterschiedlich angegeben, kann jedoch weit mehr als die Hälfte ausmachen. Das Wiederauftreten der Syphilis trifft bei den meisten der jüngeren praktizierenden Kolleginnen und Kollegen auf eine Ärzteschaft, die weder mit dem klinischen Bild noch mit der Abklärung und Therapie vertraut ist. Infolgedessen müssen wir uns wieder mit der vielgestaltigen Klinik der unterschiedlichen Stadien sowie der komplexen Diagnostik [9] vertraut machen. Insbesondere gilt es, bei Geschlechtskrankheiten Betroffene und deren Partner schnellstmöglich adäquat zu therapieren. Dies erlaubt die Reduktion einer weiteren Ausbreitung, die Verhinderung von Spätkomplika-

tionen sowie Übertragung auf das Neugeborene und kann zusätzlich ein möglicher Schlüsselfaktor zur Reduktion neuer sexuell übertragener HIV-Infektionen darstellen. Voraussetzung für eine schnelle Diagnose der Krankheit ist jedoch das Erkennen der unterschiedlichen Frühmani-



Abbildung 1
Beginnende Ulzeration einer Papel in der Frühphase einer Syphilis I.



Abbildung 2
Primäraffekt im Sulcus coronarius.



Abbildung 3
Primäraffekt Labium minus.

festationen und deren Differentialdiagnosen. Bei der Syphilis besteht der Schlüssel zur Diagnose in der genauen Untersuchung des gesamten Integuments und dessen Anhangsgebilde, der anogenitalen Region, der Mundschleimhaut und der Lymphknotenstationen unter Berücksichtigung eventueller allgemeiner, neurologischer, ophthalmologischer oder otologischer Symptome [10]. Speziell müssen auch die allfälligen Besonderheiten bei gleichzeitig bestehender HIV-Koinfektion berücksichtigt werden.

Frühsyphilis

Als Frühsyphilis werden die primäre und sekundäre Syphilis sowie die frühlatente Syphilis bei einer Latenzzeit von <1 Jahr (Definition der Centers for Disease Control [CDC], Atlanta) bzw. von <2 Jahren (Definition der WHO) nach der Infektion bezeichnet. Da nicht nur die sekundäre Syphilis mit einem sprichwörtlich vielgestaltigen Bild einhergehen kann, wird im Folgenden auf das unterschiedliche Spektrum des Primäraffekts eingegangen.

Primäre Syphilis

Nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von drei Wochen (9–90 Tage) kommt es am Ort des Erregereintritts zu einem dunkelroten Fleck oder einer Papel, die rasch in eine Erosion übergeht (Abb. 1). Ausdehnung und Tiefe des Defekts nehmen allmählich zu, bis nach ein bis zwei Wochen typischerweise ein schmerzloses, scharf begrenztes, flaches Ulkus mit gelblich belegtem Grund und derbem, nicht unterminiertem Randwall entsteht [11]. Gefolgt ist die Symptomatik von einer ödematösen Schwellung und bilateralen asymptomatischen Lymphknotenschwellungen. Klassischerweise ist der Primäraffekt beim Mann im Sulcus coronarius (Abb. 2) und bei der Frau an den kleinen Labien (Abb. 3) lokalisiert. Generell muss jedoch festgehalten werden, dass das Stadium I infolge atypischer Morphologie, atypischer Symptomatik und atypischer Lokalisation nicht selten diagnostische Schwierigkeiten bereitet, weshalb lediglich 30 bis 40% der Patienten im Primärstadium diagnostiziert werden [4, 12]. Diese unterschiedliche Präsentation des Primäraffekts kann einerseits durch eine partielle Immunität durch eine bereits vorgängig durchgemachte Syphilis, durch eine gleichzeitige andere Infektion (HIV, Herpes simplex Virus, *Hämophilus ducreyi*) oder andererseits durch einen Wandel der Pathogenizität des Erregers bedingt sein.

Atypische klinische Präsentationen

DiCarlo und Martin [13] konnten bei 446 Männern mit einem genitalem Ulkus zeigen, dass das klassische indurierte und schmerzlose syphilitische Ulkus nur in 31% der Patienten vorlag und mehr-

heitlich das klinische Bild nicht von einem herpetisch bedingten Ulkus oder von einem *Ulcus molle* zu differenzieren war [13]. Kürzlich wurde bei einem Ausbruch in Manchester festgehalten, dass sich viele der Syphilis-Patienten mit multiplen schmerzhaften genitalen Ulzera präsentierten, die klinisch viel eher an einen Herpes genitalis erinnerten [14]. In Fallserien konnte bereits vor Jahrzehnten gezeigt werden, dass multiple Ulzera im Rahmen der primären Syphilis in etwa der Hälfte der Patienten vorkommen können. Tiefe Nekrosen, eigentliche phagedänische Ulzera können bei immunsupprimierten Patienten gefunden werden. Selten kann es bis zur Perforation des Präputiums oder zu hypertrophen Ulzera (Abb. 4) kommen. Vereinzelt – speziell bei Reinfektionen – kann ein Primäraffekt auch vollständig fehlen oder es finden sich knotige Läsion, allenfalls lediglich eine indurierte Balanitis [15]. Diese atypische Form einer primären Syphilis sollte jedoch nicht mit der seltenen syphilitischen Balanitis Follman verwechselt werden, die einem Primäraffekt vorausgehen oder nachfolgen kann und wo multiple oberflächliche Ulzerationen mit purulentem Exsudat bestehen (Abb. 5).

Etwa ein Drittel der Patienten klagt über eine Berührungsempfindlichkeit, die bis zur ausgeprägten Schmerzhaftigkeit reichen kann. Häufiger sind davon die extragenitalen Formen und die länger persistierenden Ulzera betroffen, wo eine Superinfektion z.B. mit *Staphylococcus aureus* häufiger auftritt.



Abbildung 4
Hypertropher Primäraffekt bei einem HIV-infizierten Patienten.

Ebenfalls konnte die Beurteilung der Lymphknoten die klinische Diagnostik nicht wesentlich verbessern, da wie bei anderen Infektionen die Lymphknotenschwellung auch bei der Syphilis schmerzhaft verlaufen kann [13].

Atypische Lokalisation

Neben dieser nicht-diskriminierenden klinischen Präsentation kann das Ulkus aufgrund der Lokalisation unbemerkt verlaufen. Dies betrifft vor allem endoanale und rektale Ulzera bei homosexuellen Männern sowie vaginale, zervikale oder anorektale Ulzera bei Frauen. Da bei rektalen Primäraffekten nur in der Minderheit Schmerzen, allenfalls Blut- oder Schleimabgänge beobachtet werden, verlaufen diese Infektionen häufig unbemerkt. Erschwerend kommt bei rektalen Ulzera hinzu, dass die Lymphknotenschwellung nicht inguinal, sondern paraaortal lokalisiert ist und deshalb nicht bemerkt wird. In England wiesen homosexuelle Syphilispatienten in einer kürzlich durchgeführten Untersuchung in 20% einen analen Primäraffekt (PA) auf [16]. Das anale Ulkus ist meist gegen perineal gelegen (Abb. 6). Gelegentlich finden sich auch nur knotige oder flächige Indurationen (Oedema indurativum) oder Fissuren, was die Abgrenzung gegenüber Hämorrhoidalleiden, Analfissuren und anderen Infektionen wie z.B. einer Herpes-simplex-Infektion notwendig macht [17]. Die Inspektion des Analkanals – vorzugsweise mit einem Proktoskop – sollte routinemässig zur



Abbildung 5
Balanitis Follman nach genitalem Primäraffekt.

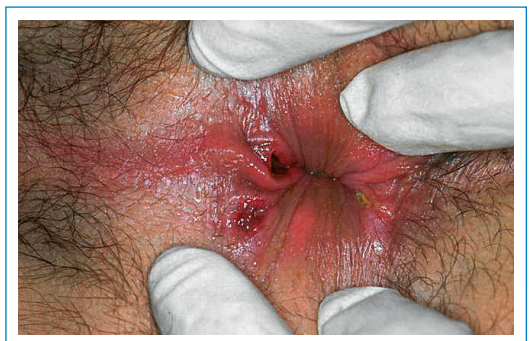



Abbildung 6
Primäre Syphilis anal.

Abklärung einer sexuell übertragbaren Infektion gehören. Extragenitale PA finden sich am häufigsten oral und anal (Abb. 7 ) , können prinzipiell jedoch an jeder mukokutanen Lokalisation auftreten, die mit einer infektiösen Läsion in Berührung gekommen ist. Die Inzidenz der extragenitalen PA wird in der Literatur mit etwa 5–31% angegeben [18–21]. Ungefähr zwei Drittel der extragenitalen PA finden sich im Kopfbereich und sind durch ungeschützten Oralsex verursacht. 12,5% homosexuelle Syphilispatienten wiesen einen oralen PA auf [16].


Es ist wichtig festzuhalten, dass durch die steigende Beliebtheit von Oralsex in den letzten Jahren – nicht zuletzt als vermeintlich unproblematische Praktik – eine Zunahme der oralen PA zu verzeichnen ist. Fallberichte beschreiben syphilitische Ulzera an Fingern, Brustwarzen, Augenlid, am Arm, Zehe oder prästernal (Abb. 8 ) [18, 19, 22–24]. Während vor Jahrzehnten extragenitale Ulzera keine Seltenheit waren, müssen wir uns wieder mit dieser Klinik vertraut machen und bei jedem indurierten Ulkus, das mit regionärer Lymphknotenschwellung einhergeht, die Syphilis in die Differentialdiagnose einbeziehen. Differentialdiagnostisch sind extragenital eine Sporotrichose, die Tularämie, Mykobakteriose, Katzenkratzkrankheit, Leishmaniose, staphylokokkenbedingte Lymphangitis sowie granulomatoöse Erkrankungen und Neoplasien in Betracht zu ziehen.



Abbildung 7
Primäre Syphilis der Lippe.



Abbildung 8
Primäre Syphilis prästernal.

Diagnostik

Eine klinische Diagnose im Stadium I ist infolge der grossen klinischen Variabilität mehrheitlich nicht zuverlässig [13]. Die Seroreaktionen können in den ersten drei Wochen noch falschnegativ sein, weshalb immer versucht werden sollte, eine Erregerbestimmung vorzunehmen. Am häufigsten geschieht dies mit der Dunkelfelduntersuchung, wo Exsudat (Reizsekret ohne Blutbeimengung) nativ zuerst mit dem 40x-Objektiv untersucht wird, und bei Auffinden eines Organismus zusätzlich eine Betrachtung mit dem 100x-Objektiv und Immersionsöl vorgenommen werden sollte. Die Untersuchung hat sofort zu erfolgen, da die korkenzieherartig anmutenden Organismen anhand ihrer charakteristischen Bewegungen (Knickbewegungen und Rotationen um die eigene Achse) identifiziert werden. Die Sensitivität des Dunkelfeldes erreicht bei geübten Untersuchern 79–97% bei einer Spezifität von 77–100% [25, 26]. Falschnegative Resultate sind meist die Folge einer Anwendung topischer Antibiotika oder der Einnahme auch nur geringer Mengen systemischer Antibiotika. Die Dunkelfelduntersuchung erlaubt als einzige Methode die sofortige Diagnosestellung mit unmittelbar darauffolgender Therapie. Dies ermöglicht ebenfalls die schnellstmögliche Partnerbehandlung und Unterbrechung der weiteren Ausbreitung [27]. Testverfahren auf Basis der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis treponemaler DNS aus klinischen Proben sind vielversprechend [26, 28]. Bislang sind mehrere unterschiedliche Methoden mit unterschiedlichen Targets, meist in Privatlabors, erhältlich. Die Spezifität wird mit 95–97% angegeben, während die Sensitivität 91–95% umfasst [26, 28]. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die meisten Tests nicht validiert und sehr teuer sind sowie von den Krankenkassen nicht bezahlt werden, was einen routinemässigen Einsatz noch verunmöglicht. In speziellen Fragestellungen wie bei oralen oder rektalen PA, unterstützend bei fraglichem histologischem Befund direkt am Schnittpräparat [24] oder bei antibiotischer Anbehandlung eines PA, könnte die PCR eine wertvolle ergänzende Massnahme bilden [26].

Schlussfolgerungen

Mit dem erneuten Auftreten der Syphilis sind wir wieder mit der ausgesprochen vielseitigen Klinik und anspruchsvollen Diagnostik konfrontiert. Diese Renaissance trifft jedoch nicht selten auf eine Ärzteschaft, die weder mit dem klinischen Bild noch mit der Abklärung vertraut ist. Zur Eindämmung einer weiteren Ausbreitung kann jedoch nur eine schnellstmögliche Diagnose mit Einleitung einer umgehenden, adäquaten Therapie der Patienten und deren Sexualpartner führen. Dies bedingt jedoch Kenntnis der typischen und atypischen klinischen Präsentationen und Verläufe sowie Kenntnis der labormedizinischen Diagnostik

Literatur

- 1 Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? *BMJ*. 2002;324:1324–7.
- 2 RKI. Syphilis: Zur Situation in Deutschland 2004. *Epidemiol Bull*. 2005;26:221–5.
- 3 Hamouda O, Marcus U. Syphilis auf dem Vormarsch. Neues Meldeverfahren nach dem Infektionsschutzgesetz. *Hautarzt*. 2005;56:124–32.
- 4 Lautenschlager S. Sexually transmitted infections in Switzerland: return of the classics. *Dermatology*. 2005;210:134–42.
- 5 Imrie J, Lambert N, Mercer CH, Copas AJ, Phillips A, Dean G, et al. Refocusing health promotion for syphilis prevention: results of a case-control study of men who have sex with men on England's south coast. *Sex Transm Infect*. 2006;82:80–3.
- 6 Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect*. 2004;80:255–63.
- 7 Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R, et al. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. *Sex Transm Dis*. 2005;32:220–6.
- 8 Cunningham SD, Olthoff G, Burnett P, Rompalo AM, Ellen JM. Evidence of heterosexual bridging among syphilis-positive men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2006;82:444–5.
- 9 Lautenschlager S. Syphilisdiagnostik: Klinische und labormedizinische Problematik. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:1058–75.
- 10 Lautenschlager S. Cutaneous manifestations of syphilis: Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:291–304.
- 11 Musher DM. Early syphilis. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P, Lemon SM, Stamm WE, Piot P et al., editors. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1999:479–85.
- 12 Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:456–66.
- 13 DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis*. 1997;25:292–8.
- 14 Lacey HB, Higgins SP, Graham D. An outbreak of early syphilis: cases from North Manchester General Hospital. *Sex Transm Infect*. 2001;77:311–3.
- 15 Babu CS, Vitharana S, Higgins SP. Primary syphilis presenting as balanitis. *Int J STD AIDS*. 2007;18:497–8.
- 16 Hourihan M, Wheeler H, Houghton R, Goh BT. Lessons from the syphilis outbreak in homosexual men in east London. *Sex Transm Infect*. 2004;80:509–11.
- 17 Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology*. 2001;202:211–9.
- 18 Chapel TA, Prasad P, Chapel J, Leks N. Extragenital syphilitic chancres. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:582–4.
- 19 Schöfer H. Syphilis. *Klinik der Treponema-pallidum-Infektion*. *Hautarzt*. 2004;55:112–9.
- 20 Haustein UF, Pfeil B, Zschiesche A. Analyse der von 1983–1991 an der Universitäts-Hautklinik Leipzig beobachteten Syphilisfälle. *Hautarzt*. 1993;44:23–9.
- 21 Alam F, Argiriadou AS, Hodgson TA, Kumar N, Porter SR. Primary syphilis remains a cause of oral ulceration. *Br Dent J*. 2000;189:352–4.
- 22 Donofrio P. Unusual location of syphilitic chancre: case report. *Genitourin Med*. 1986;62:59–60.
- 23 Weber B. Ein Fall von syphilitischem Primäraffekt am Lid. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1982;180:565–6.
- 24 Lautenschlager S, Schwarzkopf S, Borelli S. Presternal indurated ulceration: primary syphilis. *Dermatology*. 2006;212:200–2.
- 25 Cummings MC, Lukehart SA, Marra C, Smith BL, Shaffer J, Demeo LR, et al. Comparison of methods for the detection of treponema pallidum in lesions of early syphilis. *Sex Transm Dis*. 1996;23:366–9.
- 26 Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, Kingston MA. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect*. 2003;79:479–83.
- 27 Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect*. 2004;80:411–4.
- 28 Liu H, Rodes B, Chen CY, Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1941–6.

Korrespondenz:

PD Dr. med. S. Lautenschlager
Chefarzt

Dermatologisches Ambulatorium
Stadtspital Triemli

Herman Greulich-Strasse 70
CH-8004 Zürich

stephan.lautenschlager@triemli.stzh.ch