

Interpretationsprobleme

Syphilis- oder Borrelienhepatitis?

Dr. med. Birgit Schwacha-Eipper, Dr. med. Yuly Paulin Mendoza, Prof. Dr. med. Jean-François Dufour

Hepatology, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Bern

Hintergrund

Treponema pallidum, der Erreger der Syphilis, und *Borrelia burgdorferi*, Erreger der Lyme-Borreliose (Zeckenborreliose), gehören zur Familie der Spirochäten.

Syphilis ist eine Systemerkrankung, die als «Chamäleon» oder «grosser Imitator» bezeichnet wird. Sie kommt weltweit vor und wird überwiegend sexuell übertragen. Die Infektion erfolgt während des Primär-, Sekundär- und frühen Latenzstadiums durch den direkten Kontakt mit Haut- und Schleimhautläsionen, die hauptsächlich im genitoanal Bereich, aber auch in der Mundhöhle auftreten können. Unbehandelt kann die Syphilis über Jahrzehnte chronisch verlaufen und sich dabei in multiplen Organen manifestieren. Seit 2001 nehmen Syphiliserkrankungen weltweit wieder zu, besonders in sogenannten High-Income-Countries, inklusive der Schweiz, vor allem bei gleichzeitiger HIV-Infektion und bei MSM («men who have sex with men») [1]. 2012 ging die Weltgesundheitsorganisation (WHO) von zirka 17,7 Mio. Syphilisfällen weltweit bei Personen in Alter zwischen 15–49 Jahren aus [2].

In der Schweiz wurden im Jahr 2016 insgesamt 733 Syphilis-Neuinfektionen registriert, 15% mehr als noch im Vorjahr [3]. Die Zahl der Neuerkrankungen lag damit bei 9:100 000 Einwohnern. Die höchsten Werte fanden sich in Regionen mit grossen städtischen Bevölkerungsanteilen und damit vielen Menschen mit erhöhtem Expositionsrisiko: in der Grossregion Zürich und in der Genferseeregion. Der Männeranteil betrug 9%. Über MSM hatten sich 62,3% infiziert, 19,9% bei heterosexuellem Kontakt und in einem Fall erfolgte die Ansteckung bei sexuellem Kontakt zwischen Frauen. Für die restlichen 17,5% war der Ansteckungsweg unbekannt [3].

Die Borreliose ist eine Erkrankung der gemässigten Gebiete der nördlichen Hemisphäre und kommt in der ganzen Schweiz mit Ausnahme der Gebiete mit einer Höhe von über 1500 m ü. M. vor [4, 5]. In der französisch-sprechenden Schweiz lag die Inzidenz der Lyme-Borreliose bei 9 pro 100 000 Personen im Kanton Wallis und bis 95 pro 100 000 Fälle im Kanton Neuenburg [6, 7]. Durch *Borrelia burgdorferi* hervorgerufene jährliche Erkrankungen werden auf 6000 bis 12 000 Einwohner geschätzt [8]. Neben unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Kopf-

schmerzen, Arthralgien und Myalgien sowie selten Fieber ist das häufigste Symptom der Borreliose das Erythema migrans. Der Vorhersagewert bei Patientinnen und Patienten mit nur unspezifischen Symptomen ist gering, sodass Fehldiagnosen aufgrund falsch positiver serologischer Testergebnisse üblich sind [9]. Milde unspezifische Leberwerterhöhungen in der Frühphase einer Borrelieninfektion werden in 19–40% der Fälle beschrieben und verschwinden meist innerhalb von drei Wochen nach begonnener Antibiose [10–12].

Bedingt durch die hohe Seroprävalenz der Borreliose in der schweizerischen Bevölkerung, besonders im Mittelland, kann sich somit ein Interpretationsproblem ergeben.

Fallbericht

Anamnese

Ein 38-jähriger Mann wurde uns zur Abklärung erhöhter Leberwerte aus der Hausarztpraxis zugewiesen. Er habe wegen über vier Wochen anhaltender starker Müdigkeit, unspezifischer Muskelschmerzen, intermittierenden Nachtschweisses und einer Gewichtsabnahme von 5 kg vor drei Monaten seinen Hausarzt aufgesucht. Der Patient gab an, täglich einen Liter Bier zu trinken und eine Schachtel Zigaretten pro Tag zu rauchen, daneben konsumiere er gelegentlich intranasale Drogen seit einem Jahr. Er lebe in einer festen Partnerschaft und habe keine Kinder.

Bei positiver Serologie auf *Borrelia burgdorferi* (IgM und IgG) wurden die Symptome als Borreliose gedeutet und mit einer zehntägigen Amoxicillintherapie behandelt. Ein Erythema nodosum sei anamnestisch nicht vorhanden gewesen.

Status und Befunde

Bei der körperlichen Untersuchung ergaben sich keine Auffälligkeiten, insbesondere weder Hautveränderungen, Ödeme, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie noch ein Ikterus.

Die mitgebrachten Laborwerte zeigten neben normwertigem Blutbild und normalen Nierenparametern eine alkalische Phosphatase (ALP) von 510 U/l (Norm:



Birgit Schwacha-Eipper

<98 U/l), eine G-Glutamyltransferase (γ-GT) von 1044 U/l (Norm: <60 U/l), eine Alanin-Aminotransferase (ALT) von 229 U/l (Norm: <35 U/l) und eine Aspartat-Aminotransferase (AST) von 164 U/l (Norm: <35 U/l). Das Bilirubin lag normwertig bei 16 mmol/l (Norm: <21 mmol/l). Die Serologien auf Hepatitis B, C und HIV waren negativ. Hepatitis A zeigte eine durchgemachte Infektion. *Borrelia-burgdorferi*-IgG-Enzymimmunoassay (EIA) <25 U/ml, *Borrelia-burgdorferi*-IgM-EIA 33 U/ml (Norm: jeweils <24 U/ml).

Die Antikörperserologien waren positiv für Antinukleäre Antikörper (ANA) mit 1:320 (Norm: <1:80), Glatte-Muskulatur-Antikörper (ASMA) mit 1:320 (Norm: <1:80) und Antimitochondriale Antikörper (AMA) mit 1:320 (Norm: <1:80). Das Gesamt-IgM war gering erhöht mit 2,74 g/l bei normalem IgG. Im Weiteren ergaben sich keine aktive Hepatitis-E-, keine Epstein-Barr- oder Zytomegalie-Infektionen.

Diagnose, Therapie und Verlauf

Der «venereal disease research laboratory»-(VDRL-) Test und der *Treponema-pallidum*-Hämagglutination-Assay (TPHA) waren stark positiv mit 1:32 und 1:40,960. Auf spezielles Nachfragen konnte sich der Patient nicht an einen Infektionszeitpunkt erinnern. In den vergangenen zwei Jahren habe er mehrfach ungeschützten Geschlechtsverkehr mit ihm nicht näher bekannten Frauen gehabt. Ein Ulkus oder eine Lymph-

adenopathie habe er nie beobachtet. Lediglich sei ein makulopapulöses Exanthem im Sommer 2018 spontan im Bereich des rechten Hemithorax aufgetreten. Da der Ansteckungszeitpunkt nicht sicher eruiert werden konnte und die Krankheitsdauer möglicherweise mehr als ein Jahr beträgt, gingen wir von einer latenten Syphilis aus und verabreichen drei Gaben von Benzathin-Penicillin G 2,4 Mio IE intramuskulär im Abstand von einer Woche. Die positive Borrelienserologie deuteten wir als falsch-positives Resultat bei Kreuzreaktion mit Syphilis [10].

Die Partnerin des Patienten wurde ebenfalls untersucht, war jedoch negativ.

Die Nachbeobachtung zwei Monate nach der Behandlung zeigte eine Symptomresolution sowie eine Normalisierung der Antikörper AMA und ASMA sowie von Bilirubin, ALT und ALP.

Diskussion

Im hier vorliegenden Fall handelt es sich um eine Hepatitis als seltene Manifestation und Komplikation einer Sekundärsyphilis (Abb. 1).

In einer retrospektiven Studie mit 112 Patientinnen und Patienten konnte bei nur 2,7% Teilnehmenden mit früher Syphilis eine Hepatitis gefunden werden [13]. Eine frühe Diagnose und Therapie der Syphilis sind essentiell, zumal die Erkrankung sehr gut auf eine anti-

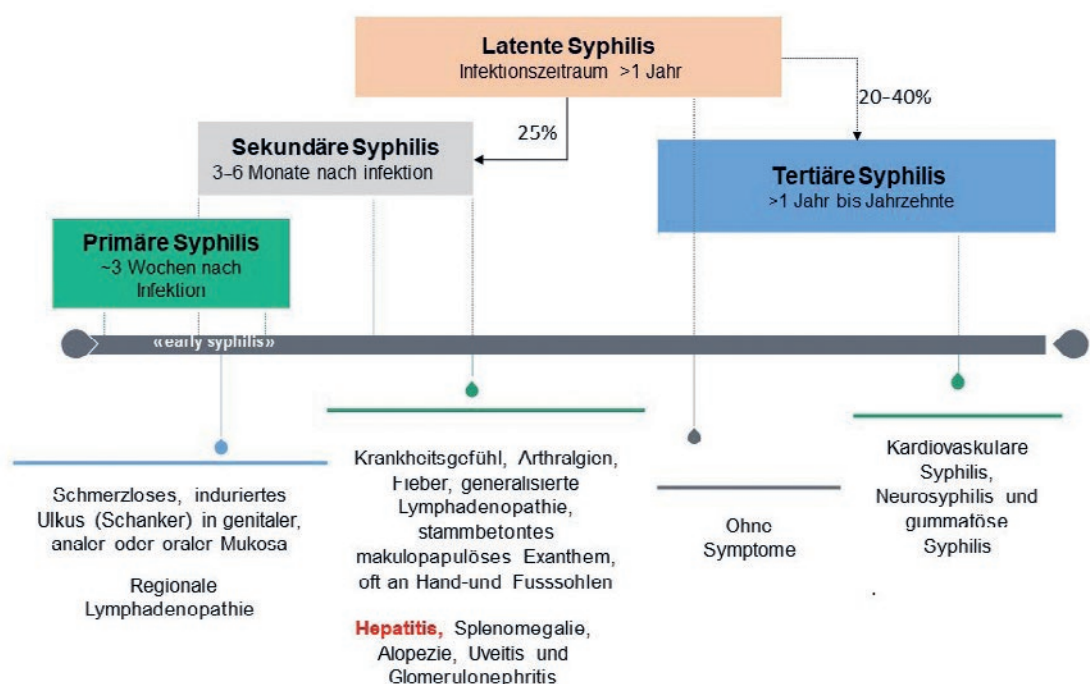


Abbildung 1: Klinische Manifestationen von Syphilis bei unbehandelten Erwachsenen [15].

Tabelle 1: Differentialdiagnose der Intrahepatischen Cholestase [23].

Ohne mechanische Obstruktion mit überwiegender hepatozellulären Schäden	Keine mechanische Obstruktion mit minimalen oder keinen hepatozellulären Schäden	Mechanische Behinderung des Galleflusses	
Akute Hepatitis A-, B-, B+D-, C-, E-Viren; Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalie-Virus (CMV)	Rezidivierende Cholestase der Schwangerschaft	Granulomatöse Erkrankungen: Sarkoidose, tuberkulose Brucellose, Schistosomiasis, Q-Fieber, Sekundärsyphilis, Whipple Erkrankung, Katzenkratz-Krankheit.	Infiltrative Läsionen
Autoimmunhepatitis	Totale parenterale Ernährung	Infektiöse Erkrankungen (Mikroabszesse)	
Kongestive ischämische Hepatitis: Budd-Chiari-Syndrom, Herzinsuffizienz	Benigne rezidivierende intrahepatische Cholestase	Neoplasien (Hepatokarzinom, Lebermetastasen, Lymphome)	
Bakterielle Infektionen: Leptospiren, Salmonellen	Medikamente: – Östrogene und anabole Steroide – Amoxicillin-Clavulansäure, Cloxacillin, Fluconazol, Nitrofurantoin, Ketoconazol – Propafenon, Warfarin, Methylidopa – Sulfonylharnstoffe, Clofibrat	Amyloidose: – Hämophagozytäres Syndrom – Graft-vs.-Host-Disease – Primär biliäre Cholangitis (PBC) – Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	Primäre Läsionen
– Primär biliäre Cholangitis (PBC) – Primär sklerosierende Cholangitis	– Azathioprin, Cyclosporin, nicht-steroidale Antirheumatika – Trizyklische Antidepressiva, Benzodiazepine, Phenytoin		
Hereditär: – Morbus Wilson – Alpha-1-Antitrypsin-Mangel			

biotische Therapie anspricht. Allerdings sind auch schwere Krankheitsverläufe beschrieben, darunter ein Fall mit schwerem Leberversagen, das eine Lebertransplantation erforderlich machte [14]. Aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Spirochäten mit Laminin-bindendem Lipoprotein TPO751 an der jeweiligen Oberfläche sind falsch-positive Resultate beschrieben [15]. Der ergänzende TPHA-Test bleibt bei einer manifesten Borrelioseninfektion meist negativ [16].

Insgesamt sind die Ursachen für intrahepatische Cholestase heterogen (Tab. 1).

Die Diskrepanz von deutlich erhöhter ALP neben nur mässig oder nicht erhöhten Transaminasen ist hier richtungsweisend. Ursächlich für diese Konstellation wird eine inflammatorische Infiltration der Gallenwege durch die Spirochäten gesehen [11, 12]. Die AMA-Positivität erklärt sich als Antikörper gegen Cardiolipin (M1). Es gibt neun spezifische Mitochondrien-Autoantigene (M1–M9). M2 ist spezifisch für primär biliäre Cholangitis, M1 findet sich bei Syphilis [16]. Die ASMA-Erhöhungen könnten auch einer Kreuzreaktivität zwischen Antikörpern der Syphilis mit Leberautoantigenen entsprechen oder sogar auf eine Autoimmunreaktion mit Produktion von Autoantikörpern im Rahmen der Infektion hindeuten.

In den meisten der Fälle mit Syphilishepatitis zeigt sich ein makulopapulöses Exanthem an Körperstamm und proximalen Extremitäten [5] wie auch bei unserem Patienten einige Monate vor der Diagnosestellung der Syphilishepatitis.

2004 hat Mullick diagnostische Kriterien der syphilitischen Hepatitis definiert die Folgendes umfassen: (1.) erhöhte Leberwerte, (2.) serologische Beweise für Syphilis, (3.) Ausschluss anderer Ursachen von Lebererkrankungen, (4.) Rückkehr der Leberwerte auf ein normales Niveau nach geeigneter antimikrobieller Therapie [13, 17, 18]. In unserem Fall erfüllte der Patient damit alle oben genannten diagnostischen Kriterien für eine syphilitische Hepatitis.

Auf eine Leberbiopsie haben wir verzichtet, da der Patient bereits eine deutliche Verbesserung auf die antibiotische Behandlung gezeigt hatte. Eine Leberbiopsie kann jedoch bei der Diagnosestellung einer syphilitischen Hepatitis sowie zum Ausschluss anderer Lebererkrankungen hilfreich sein und sollte bei Verdacht auf eine syphilitische Hepatitis in Betracht gezogen werden.

In einem systematischen Literatur-Review von syphilitischer Hepatitis bei Erwachsenen zeigten sich unspezifische Veränderungen mit Infiltration von Entzündungszellen in Pfortader oder Leberlappen (87,2%), hepatozellulärer Nekrose (45,5%), Granulom mit vielkernigen Riesenzellen (20%), Cholestase (49,0%) und Fibrose (18,2%). Die Identifizierung der Spirochäten kann schwierig sein und wurde in 66% der Fälle durch immunhistochemische Färbung oder Warthin-Starry-Färbung gefunden [19].

In der 6-, 12- und 24-monatigen Verlaufskontrolle sollte es zu einem vierfachen-VDRL-Titerabfall kommen. Sollte hierbei der Titer nicht vierfach abfallen, müssten

Korrespondenz:

Dr. med.
Jean-François Dufour
Hepatologie
Universitätsklinik für
Viszerale Chirurgie und
Medizin
Inselspital
Freiburgerstrasse 18
CH-3010 Bern
jean-francois.dufour[at]
insel.ch

nochmals eine HIV-Infektion und eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) ausgeschlossen werden.

Wird die Diagnose einer Syphilis im Frühstadium übersehen, ergibt sich das Risiko der Progression in eine späte Syphilis. Einer von acht unbehandelten Fällen wird zur späten Syphilis, die sich nach 10–20 Jahren manifestiert [20]. Während der Latenzzeit besteht das Risiko der Weiterverbreitung, da Treponemen hochinfektios sind [21, 22]. Spätfolgen der Syphilis sind das

Auftreten von granulomatösen Gewebeeränderungen mit Neigung zur Ulzeration (Gummen), die in jedem Organ vorkommen können. Bei Befall des ZNS spricht man von einem Stadium IV oder einer Neurosyphilis. Eine kardiovaskuläre Syphilis geht mit einer Mesaortitis und Aortenaneurysmata einher.

Syphilis sollte frühzeitig in die Bewertung von HIV-Patientinnen und -Patienten und/oder sexuellen Risikofaktoren mit Lebertestabnormalitäten einbezogen werden, und wegen der erheblichen Morbidität und Mortalität, die mit dem Versäumen der Diagnose und der einfachen und wirksamen Behandlung verbunden sind, sollte Syphilis bei der Differentialdiagnose von Hepatitis unsicherer Ätiologie in Betracht gezogen werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08811>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Der positive Antikörpernachweis gegen *Borrelia burgdorferi* erfordert den Ausschluss einer Treponemeninfektion. Dies gilt insbesondere dann, wenn kein Erythema migrans vorliegt.
- Vorliegender Fall zeigt, dass bei unklarer Hepatitis auch eine Treponemeninfektion in Betracht gezogen werden sollte, insbesondere bei gleichzeitiger HIV-Infektion und im Falle von MSM («men who have sex with men»), sowie bei diskrepant erhöhter alkalischer Phosphatase im Vergleich zu den Transaminasen.
- Syphilisinfektionen zeigen auch in entwickelten Ländern wie der Schweiz eine zunehmende Inzidenz und sollten daher nicht übersehen werden.