

HEPATİTLE SEYREDEN İKİNCİ DÖNEM SİFİLİZ OLGUSU**A CASE OF SECONDARY SYPHILIS WITH HEPATITIS**

**Esra TANYEL¹, Nuriye TAŞDELEN FİŞGİN¹
Hanife SARIKAYA GENÇ¹, Necla TÜLEK¹**

ÖZET: Hepatit, sifilizin nadir görülen bir klinik şeklidir. Bu raporda, hepatitle seyreden ikinci dönem sifiliz tanısı konulan 50 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Hastanemize yüksek ateş ve cilt lezyonları ile başvuran hastanın öyküsünde riskli cinsel temas mevcuttur. Hasta, sekiz ay önce penis başında yara çıktığını ve o dönemde başvurduğu sağlık merkezinde yapılan VDRL testinin negatif olduğunu belirtmiştir. Fizik muayenede ateşin 39.5°C, cilt ve skleraların ikterik, el içi ve ayak tabanı da dahil olmak üzere tüm vücutta yaygın, maküler ve makülopapüler döküntülerin olduğu saptanmış, ayrıca lenfadenopati ve hepatosplenomegali tespit edilmiştir. Laboratuvar bulgularında, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve karaciğer enzimlerinde artış belirlenmiş, viral hepatit belirleyicileri ile VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ve TPHA (*Treponema pallidum* hemaglutinasyon) testleri negatif sonuç vermiştir. Ateşin yüksek olması (40°C), idrarda 30 lökosit/mm³ varlığı ve idrarın Gram ile incelenmesinde bakteri görülmemesi nedeniyle seftriakson tedavisi başlanmış, ancak tedavinin altıncı gününde ateşin devam etmesi üzerine antibiyotik kesilmiştir. Kuvvetli klinik ön tanı nedeniyle sifilize yönelik serolojik testler tekrar edilmiş ve bu kez VDRL 1/8, TPHA ise 1/1280 titrede pozitif sonuç vermiştir. Hastaya tekrar başlanılan seftriakson tedavisi 14 güne tamamlanmış ve tam iyileşme saptanmıştır. Hastanın eşinde de aynı tip döküntülerin olduğunun öğrenilmesi üzerine yapılan testlerde VDRL ile 1/16, TPHA ile 1/5120 titrede pozitiflik belirlenmiş ve hastanın eşi de penisilin tedavisine alınmıştır. Bu olgu, erken dönem sifilizde serolojik testlerin negatif olabileceğini ve şüpheli klinik bulgular varlığında testlerin tekrarlanmasının gerekli olduğunun vurgulanması ve hepatitin ayırıcı tanısında sifilizin de göz önünde tutulması gerektiğinin hatırlatılması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Sifiliz, hepatit, VDRL, TPHA.

ABSTRACT: Hepatitis is a rare clinical manifestation of syphilis. In this report a 50 years old male patient who was diagnosed as secondary syphilis presenting with hepatitis has been discussed. The patient was admitted to the hospital with high fever and skin rash, and his history revealed a suspected sexual contact. He indicated that he had been admitted to a health center eight months ago because of the presence of a penile wound, however VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) test was negative at that time. Fever (39.5°C), jaundice in skin and sclera, generalized macular and maculopapular skin rash including palms and soles, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly were detected in physical examination. Laboratory tests yielded

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun. (estanyel@yahoo.com.tr)

elevated erythrocyte sedimentation rate, high CRP levels and elevated liver enzyme levels, however viral hepatitis markers together with VDRL and TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination) tests were found negative. Ceftriaxone therapy was initiated because of the presence of high fever (40°C) and 30 leukocyte/mm³ in urine, and the absence of bacteria in Gram staining of urine sample. However, the antibiotic therapy was discontinued since fever persisted. As the clinical signs and symptoms strongly indicated syphilis, the serological tests were repeated and VDRL positivity at 1/8 and TPHA positivity at 1/1280 titers were detected. Ceftriaxone therapy was restarted and continued for 14 days with complete cure. Since the spouse of the patient was also found VDRL and TPHA positive, she was treated with penicilin. The presentation of this case emphasized the importance of repeating the serological tests for syphilis since they might be negative in the early stages of infection. The case also indicates that syphilis should be considered in the differential diagnosis of hepatitis.

Key words: Syphilis, hepatitis, VDRL, TPHA.

GİRİŞ

Treponema pallidum tarafından oluşturulan sifiliz, hasta kişiden deri lezyonları, tükürük, kan ve genital sekresyonlar ile bulaşabildiği gibi, konjenital yolla da anneden bebeğe geçebilmektedir¹. Çok farklı klinik bulgularla seyreden sifilizde birinci dönemin klasik lezyonu şankr iken, ikinci dönem maküler, makülopapüler, papüler veya püstüler lezyonlar ile bunların çeşitli kombinasyonlarının bir arada görülebilmesi ile karakterizedir¹. Sekonder sifiliz döneminde herhangi bir organ etkilenebilir ve karaciğer tutulumu söz konusu olduğunda farklı şiddette hepatit ortaya çıkabilir^{1,2}. Sifiliz yüzyıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen, sifilitik hepatit nadir görülen bir tablodur.

Bu raporda, tanısı geç konulabilen döküntü ve hepatitle seyreden bir sifiliz olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

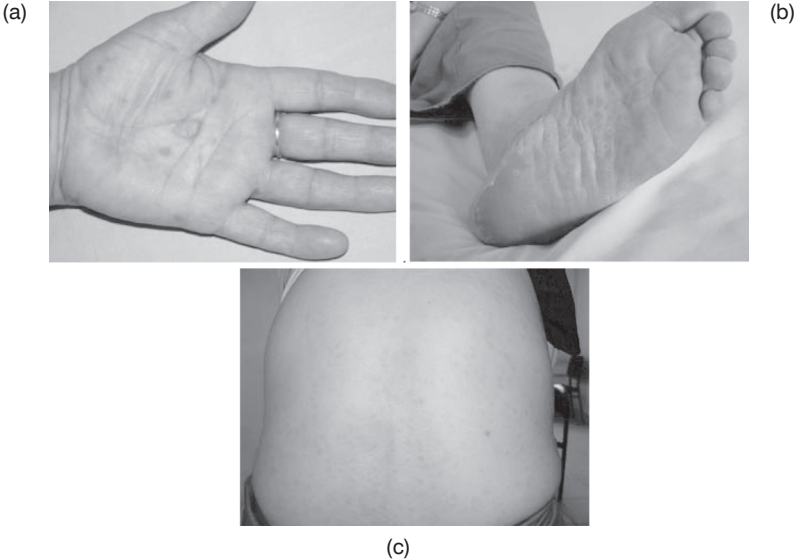
Elli yaşında evli bir erkek hasta, ateş, döküntü, kaşıntı ve sarılık yakınmaları ile başvurdu. Yakınmaları bir haftadır vardı ve başka bir sağlık merkezinde bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması üzerine fulminant hepatit nedeniyle hastanemize sevk edilmişti. Riskli cinsel temas öyküsü olan hastanın, sekiz ay önce penis başında yara çıktığı, o dönemde istenen VDRL testinin negatif olduğu ve tedavi almadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, oryante ve koopere idi. Ateş 39.5°C, nabız 104/dakika ve kan basıncı 110/80 mmHg olarak saptandı. Cilt ve skleralar ikterik, tüm vücutta el içi ve ayak tabanı da dahil olmak üzere yaygın, maküler, makülopapüler, basmakla solmayan döküntüleri mevcuttu. Hastada sağ submandibular 1 cm çaplı lenfadenopati ve batin muayenesinde hepatosplenomegali belirlendi, diğer sistem muayeneleri normal bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde, lökosit 17500/mm³, hemoglobin 12.1 gr/dL, trombosit 215000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 70 mm/saat, CRP 131mg/L olarak saptandı. AST: 302 U/L, ALT: 371 U/L, GGT: 383 U/L, ALP: 1036 U/L, total/direkt bilirubin 9.6/4.4 mg/dl idi. HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HAV IgM, anti-HCV,

anti-HIV, monospot testi ve EBV IgM negatif olarak bulunurken EBV IgG pozitif idi. Abdominal ultrasonografide karaciğer 187 mm, parankim ekosu normal ve homojen, dalak 157 mm, parankim ekosu normal olarak tespit edildi. Transtorasik ekokardiyografide patolojik bulgu yoktu. Ateş ve döküntülerin karakterinden dolayı öncelikle sekonder sifiliz düşünülen hastanın VDRL ve TPHA testlerinden negatif sonuç alındı.

Yüksek ateşi ve idrarında 30 lökosit/mm³ olması, idrarın Gram boyamasında mikroorganizma olmaması üzerine seftriakson 1x2 gr IV tedavisi başlandı. Ancak alınan idrar kültüründe üreme olmadı. Tedavinin 72. saatinde ateşinin devam etmesi ve kan kültüründe Gram pozitif kok üremesi üzerine tedaviye teikoplanin 1x400 mg IV eklendi. Seftriakson tedavisinin altıncı ve glikopeptid tedavisinin dördüncü gününde 40°C'ye varan ateşinin devam etmesi üzerine yanıt alınmadığından antibiyotikler kesildi. Bu arada sifilize yönelik serolojik testler tekrar edildi; bu kez VDRL 1/8 titrede ve TPHA 1/1280 titrede pozitif olarak sonuç alındı. Bunun üzerine hastaya seftriakson tedavisi tekrar başlandı ve 14 güne tamamlandı. Takiplerinde karaciğer fonksiyon testleri yavaş düzeldi. Yatışının 20.gününde AST: 100 U/L, ALT: 164 U/L GGT: 140 U/L, ALP: 815 U/L ve total/direkt bilirubin 2.5/1.2 mg/dl idi. Hastanın taburcu olduktan 15 gün sonra bakılan karaciğer fonksiyon testleri normale dönmüştü.

Hastanın eşinin de aynı zamanda tüm vücudunda, el içi ve ayak tabanlarını da içeren tarzda döküntülerin olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde aynı şekilde, tüm vücutta yaygın maküler ve makülopapüler döküntüler (Şekil 1) saptandı ve VDRL ile 1/16, TPHA ile 1/5120 titrede pozitiflik belirlenince ikinci dönem sifilize yönelik penisilin tedavisi başlandı.



Şekil 1 (a-c). Olgumuzun eşinde saptanan sekonder sifiliz lezyonları.

TARTIŞMA

Sekonder sifiliz özellikle gelişmekte olan ülkelerde sorun olmakta, diğer yandan HIV ile enfekte kişilerde artan bir sorun olarak görülmektedir. Sekonder sifiliz, başlangıç enfeksiyondan 4-8 hafta sonra hematogen veya lenfojen yayılım sonrası gelişir ve en sık farklı deri lezyonları ile karakterizedir. Vücudun ılık ve nemli bölgelerinde (perianal bölge, vulva, srotum, meme altları, aksiler bölge, vb.) geniş, ağrısız, sulantılı, gri beyaz kondiloma lata plakları görülebilir. Bu dönemde ateş, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, artralji ve yaygın ağrısız lenfadenopati gibi konstitüsyonel semptomlar da görülür¹. En sık görülen cilt lezyonları yaygın, kaşıntısız simetrik erüpsiyonlardır. Lezyonlar genelde gövde ve ekstremiteler proksimallerinde, bilateral, pembeden kırmızıya değişen renklerde, maküler ve 1-20 mm çaplarında olabilir³. Bu lezyonlar, *T.pallidum*'un kan yoluyla yayılımı sonrası gelişir ve yüksek miktarda spiroket içerirler^{1,4,5}.

Hastalığın laboratuvar tanısında kültür yapılamaması ve karanlık alan mikroskopisindeki sorunlar nedeniyle en sık serolojik testler kullanılmaktadır. Bu testler, özgül (treponemal) ve özgül olmayan (non-treponemal) testler olarak ikiye ayrılır. Özgül olmayan VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ve RPR (Rapid Plasma Reagin) testleri, sıklıkla tarama amacıyla kullanılan hızlı, pratik ve ucuz testler olup, bunların duyarlılığı hastalığın evresine bağlı olarak %70-99 arasında değişmektedir². Ancak primer sifilizli hastaların %10-30'unda negatif olabileceği unutulmamalıdır⁶. Sekonder sifilizde ise özgül olmayan testlerin duyarlılığı %100'e ulaşmaktadır^{2,3}. Şüpheli primer sifiliz olgularında, negatif olduğu takdirde 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra testlerin tekrarlanması gereklidir. VDRL ve RPR'de yüksek antikor titrelerinden kaynaklanan prozon fenomenine bağlı yalancı negatif sonuçlar görülebilir; bu durumda özellikle kuvvetle şüpheli olgularda serum sulandırılarak tekrar çalışılmalıdır². Ayrıca HIV enfeksiyonu varlığında da yalancı negatif sonuçlar alınabilir^{3,7}. Bizim olgumuzun da öyküsünde yer alan genital bölgede lezyon varlığının, büyük olasılıkla ilk dönem şankri olduğu, ancak VDRL'nin negatif olması ve şankirin kendiliğinden iyileşmesi nedeniyle primer sifiliz tanısının gözden kaçtığı düşünülmüştür.

Özgül olmayan testlerle, popülasyonun %1-2'sinde yalancı pozitif sonuçlar alınabileceği gibi, otoimmün hastalıklar, intravenöz ilaç kullanımı, tüberküloz, gebelik, enfeksiyöz mononükleoz, HIV ve diğer spiroketal hastalıklara bağlı olarak da yalancı pozitiflik saptanabilir³. Dolayısıyla pozitif VDRL/RPR sonuçlarının özgül testlerle doğrulanması gereklidir. Özgül testler içinde ise *T.pallidum* immobilizasyon (TPI) ve floresan *T.pallidum* antikor absorpsiyon (FTA-Abs) testi altın standart olarak kabul edilmektedir^{1,2}. Bununla birlikte *T.pallidum* hemaglutinasyon (TPHA) testinin de, sekonder sifilizde oldukça yüksek (%98) duyarlılık ve özgüllükte olduğu bildirilmektedir⁷.

Sifilizde karaciğer tutulumu bilinmekle birlikte yayınlanan sifilitik hepatit olgu sayısı 70'den azdır (31.10.2006 itibarıyla PUBMED taraması). Feher ve arkadaşları⁸, erken sifilizli 175 olgunun 17'sinde klinik, biyokimyasal ve histolojik olarak karaciğer hasarı göstermişlerdir⁸. Jozsa ve arkadaşları⁹ ise, laboratuvar ve histolojik bulgular ışığında, subklinik hepatitin olgularının %10'unda geliştiğini

bildirmişlerdir. Mullick ve arkadaşlarının⁴ sifilitik hepatit tanısında göz önüne aldıkları kriterler; a) karaciğer tutulumu olduğunu gösteren anormal karaciğer fonksiyon testleri, b) sekonder sifilizi düşündürecek akut klinik bulgular varlığında serolojik testlerin (RPR ve FTA-Abs ve/veya TPHA) pozitif olması, c) karaciğerde hasar yapacak viral hepatit, ilaç toksisitesi, malignite ve fırsatçı enfeksiyonların ekarte edilmesi, d) uygun antimikrobiyal tedavi ile karaciğer enzimlerinin normale dönmesi olarak sıralanmaktadır. Bizim olgumuzda bu kriterlerin hepsinin mevcut olduğu dikkati çekmektedir. Hastamızın ilk başvurusu sırasında negatif olarak saptanan serolojik testlerin, kuvvetli klinik ön tanı nedeniyle, başvurudan yaklaşık bir hafta sonra başka bir merkezde tekrarlanması sonucu yüksek titrelerde pozitiflik saptanmıştır. Klinik ön tanımız, diğer hepatit etkenlerinin ve toksik nedenlerin dışlanması ile de desteklenmiştir.

Sifilitik hepatitte genellikle orta dereceli, nadiren de şiddetli klinik hepatit ortaya çıkabilir¹. Ancak literatürde fulminant hepatitle sonuçlanıp karaciğer transplantasyonu gerektiren bir olgu bildirilmektedir¹⁰. Sifilitik hepatitteki klinik bulgular, treponemal invazyonun eşlik ettiği periportal inflamasyona bağlıdır⁴. Feher ve arkadaşları⁹ karaciğer hasarı olan olguların yedisinin karaciğer biyopsi örneğinde treponemaları gösterdiklerini rapor etmişlerdir. Tüm bu hasara rağmen klinik ve laboratuvar değişiklikler antibiyotik tedavisi ile normale döner^{1,4,10}. HIV ile enfekte hastalarda gelişen sifilitik hepatit olgularının değerlendirildiği bir çalışmada da tüm hastalarda beta-laktam antibiyotik tedavisi ile karaciğer fonksiyon testlerinin normale döndüğü belirtilmiştir⁴. 1943 yılından beri penisilinle başarılı bir şekilde tedavi edilen sifilizde, penisilin halen ilk seçenek antibiyotiktir^{1,3}. Alternatif olarak ise 14 günlük seftriakson tedavisi önerilmektedir. Erken sifilizde penisilin alerjisi varlığında makrolid antibiyotikler (eritromisin veya azitromisin), tetrasiklinler (doksisisiklin) kullanılabilir^{1,7}. Olgumuzun tedavisinde seftriakson tercih edilmiş ve tedaviden yaklaşık bir ay sonra karaciğer fonksiyon testleri ile klinik bulgular normale dönmüştür. Hasta halen takip edilmektedir.

Sifiliz varlığında cinsel eşlerin de taranması gerekmekte ve birden fazla cinsel yolla bulaşan hastalığın bir arada olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim olgumuzun eşinde de ikinci dönem sifiliz enfeksiyonu tespit edilmiş ve penisilin tedavisine başlanmıştır. Sonuç olarak bu olgu, erken dönem sifilizde özgül ve/veya özgül olmayan serolojik testlerin negatif olabileceğini, kuvvetle şüpheli klinik bulgular varlığında testlerin tekrarlanmasının yararlı ve gerekli olduğunu ve hepatit etiolojisinde sifilizin de göz önünde tutulması gerektiğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tramont EC. *Treponema pallidum* (Syphilis), pp: 2768-85. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice in Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, New York.
2. Winn WE (ed). Spirochetal infections, pp: 1125-50. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 2006, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Washington DC.
3. Angus J, Langan SM, Stanway A, Leach IH, Littlewood SM, English JS. The many faces of secondary syphilis: a re-emergence of an old disease. Clin Exp Dermatol 2006; 31: 741-5.

4. Mullick CJ, Liappis AP, Benator DA, Roberts AD, Parenti DM, Simon GL. Syphilitic hepatitis in HIV-infected patients: a report of 7 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2004; 39: e100-5.
5. Wenhai L, Jianzhong Z, Cao Y. Detection of *Treponema pallidum* in skin lesions of secondary syphilis and characterization of the inflammatory infiltrate. *Dermatology* 2004; 208: 94-7.
6. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 1-21.
7. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 2005, 18: 205-16.
8. Feher J, Somogyi T, Timmer M, Jozsa L. Early syphilitic hepatitis. *Lancet* 1975; 8: 896-9.
9. Jozsa L, Timmer M, Somogyi T, Feher J. Hepatitis syphilitica. A clinico-pathological study of 25 cases. *Acta Hepatogastroenterol* 1977; 24: 344-7.
10. Lo JO, Harrison RA, Hunter AJ: Syphilitic hepatitis resulting in fulminant hepatic failure requiring liver transplantation. *J Infect* 2006; [Epub ahead of print].