

Sifilis Menyerupai Lupus Eritematosus: *The Great Imitator*

Windi Keumala Budianti, Ratu Siti Khadijah Sarah

KSM Dermatologi dan Venerologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
 RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia
 Alamat Korespondensi: ratusarah92@gmail.com

Abstrak

Manifestasi klinis yang terlihat pada sifilis sering menyerupai penyakit inflamasi kronis seperti lupus eritematosus. Sebuah studi menyatakan angka kejadian misdiagnosis sifilis dengan lupus eritematosus sebanyak 166 kasus sepanjang tahun 2006-2011. Seorang laki-laki 24 tahun datang dengan lesi oral, bercak merah pada kedua telapak tangan dan kaki disertai telogen efluvium, madarosis, artralgi, dan nyeri otot. Pasien telah didiagnosis Lupus Eritematosus Sistemik (LES) dengan keterlibatan mukokutan dan muskuloskeletal berdasarkan klinis dan serologis kemudian dirawat oleh sejawat Internis dengan obat immunosupresan selama 3 minggu tetapi keluhan bertambah parah. Pasien kemudian dirujuk ke dokter dermatologi dan venerologi untuk pengobatan bercak pada telapak tangan dan kaki. Hasil pemeriksaan mengarah pada sifilis sekunder dan didukung hasil serologi. Pasien mendapatkan injeksi benzathine penicillin 2,4 juta IU intramuskular dan klinis membaik dalam satu minggu. Tujuan laporan kasus ini untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap diagnosis sifilis yang merupakan *the great imitator* yang memiliki tampilan klinis dan serologis menyerupai penyakit autoimun.

Kata Kunci: lupus, mirip, sifilis

Syphilis Mimicking Lupus Erythematosus: The Great Imitator

Abstract

The clinical manifestations seen in syphilis often resemble chronic inflammatory diseases such as lupus erythematosus. A study stated that the incidence of misdiagnosis of syphilis with lupus erythematosus was 166 cases during 2006-2011. A 24-year-old man presented with oral lesions, red patches on both palms and soles accompanied by telogen effluvium, madarosis, arthralgia, and muscle pain. The patient was diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with mucocutaneous and musculoskeletal involvement based on clinical and serological findings and then treated by an internist with immunosuppressant drugs for 3 weeks but the complaints got worse. The patient was then referred to dermato-venerologist for the patches on the palms and soles. The examination suggests secondary syphilis supported by serological results. The patient received an injection of benzathine penicillin 2.4 million IU intramuscularly and clinically improved within one week. The purpose of this case report is to raise awareness to diagnose syphilis, which is one of the great imitators that has clinical and serological manifestations resembling an autoimmune disease.

Keywords: lupus, syphilis, the great imitator

Pendahuluan

Sifilis merupakan penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh *Treponema pallidum*.¹⁻³ Berdasarkan manifestasi klinis sifilis dibagi menjadi 3 stadium, yaitu primer, sekunder,

dan tersier, serta dapat terjadi periode latensi di antara setiap tahapan.^{1,3} Sifilis sekunder menunjukkan spektrum klinis yang sangat bervariasi sehingga dapat menyerupai berbagai penyakit lain, mulai demam ringan, limfadenopati, malaise, anoreksia, penurunan berat badan hingga

How to Cite :

Budianti, W. K., Sarah, R. S. K. Sifilis Menyerupai Lupus Eritematosus: The Great Imitator. J Kdok Meditek, 2024; 30(1) 29-34. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/Meditek/article/view/2883/version/2932> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdokmeditek.v30i1.2883>

ruam pada kulit, dengan gejala lain yang jarang ditemukan yaitu hepatitis, sindrom nefrotik, glomerulonefritis, *tenosynovitis*, dan poliartritis.^{1,2,4}

Kelainan kulit pada sifilis sekunder dapat berupa makula, papul, papuloskuamosa, pustul, akneformis, atau folikulitis, serta predileksi telapak tangan dan telapak kaki.^{2,4,5} Lesi anular dan akneformis yang unik dengan tepi yang menggulung dan hiperpigmentasi pada daerah tengah tampak pada wajah individu yang berkulit gelap.⁵ Lesi mukosa tampak sebagai erosi putih keabuan atau plak eritematosa yang tidak nyeri dan kusam.⁵ Alopesia dapat tersebar atau tidak merata (*moth-eaten*).⁵

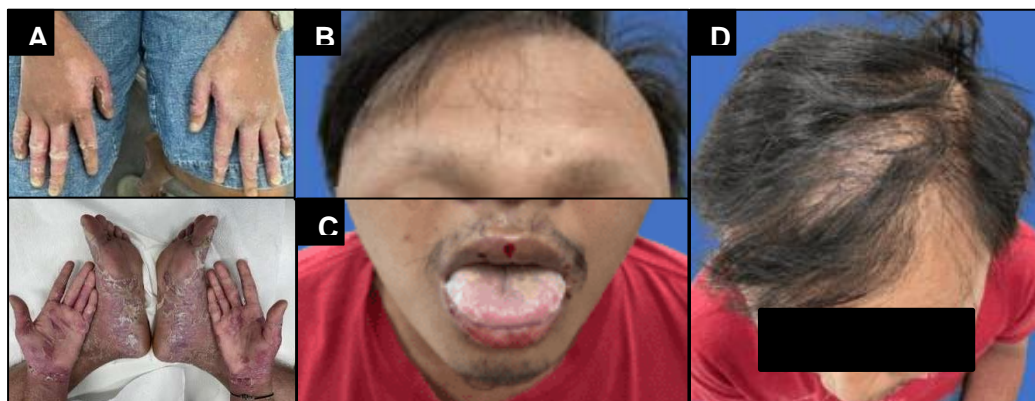
Sebagai salah satu *the great imitator*, sifilis sekunder sering menyerupai penyakit inflamasi kronis seperti lupus eritematosus kutan (LEK).^{3,5} Sebuah studi menyatakan angka kejadian misdiagnosis sifilis dengan lupus eritematosus sebanyak 166 kasus sepanjang tahun 2006-2011.⁶ Lupus eritematosus kutan spesifik dibagi atas 3 kategori utama: akut, subakut, dan kronis.^{7,8} Manifestasi klinis khas LEK akut berupa *classic butterfly rash* di area malar, dan erupsi morbiliformis yang terdistribusi pada area yang terpajan matahari.^{7,8} Gambaran klinis lesi LEK subakut berupa makula atau papul eritematosa yang berkembang menjadi lesi papuloskuamosa hiperkeratotik atau plak anular berbentuk polisiklik.^{7,8} Lesi LEK kronik umumnya berupa plak eritematosa diskoid, tetapi dapat juga menunjukkan tampilan klinis yang sangat bervariasi.^{7,8} Lesi kulit nonspesifik LEK yaitu

alopesia *nonscarring*, sariawan, fotosensitivitas, fenomena Raynaud, dan vaskulitis/vaskulopati.⁷

Tujuan laporan kasus ini untuk meningkatkan kewaspadaan klinisi dalam mendiagnosis lesi pada telapak tangan dan kaki yang dapat merupakan salah satu tanda sifilis.

Laporan Kasus

Seorang laki-laki berusia 24 tahun dirujuk oleh internis ke poliklinik Dermato-Venereologi dengan diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik (LES) dengan keterlibatan mukokutan dan muskuloskeletal. Pasien mengeluhkan lesi pada telapak tangan dan kaki sejak 5 bulan, serta telogen efluvium, madarosis, artralgia dan nyeri otot, serta lesi pada oral. Pasien menunjukkan hasil laboratorium berupa ANA positif (1:100). Terdapat riwayat ulkus pada genital yang swasirna. Pasien sudah diterapi dengan *methylprednisolone* 16 mg, *hydroxychloroquine* 200 mg, dan *mycophenolate mophetil* 360 mg per hari selama 3 minggu untuk diagnosis lupus, tetapi terjadi perburukan. Pada pemeriksaan ditemukan *patch* tebal yang hiperkeratotik pada telapak tangan dan telapak kaki, serta lesi putih keabuan pada lidah (Gambar 1). Hasil laboratorium menunjukkan VDRL 1/256 dan TPHA 1/5120 dengan Anti-HIV non reaktif. Pasien didiagnosis dengan sifilis sekunder dan diberikan injeksi intramuskular benzathine penicillin 2,4 juta IU dan vaseline album untuk lesi hiperkeratotik. Satu minggu pasca terapi pasien mengalami perbaikan klinis dan kembali menjadi normal dalam dua bulan pengobatan (Gambar 2).



Gambar 1. Manifestasi klinis pada saat kunjungan pertama

A. lesi hiperkeratotik di tangan dan telapak kaki B. Madarosis C. Lesi oral D. Telogen efluvium



Gambar 2. Dua bulan pascaterapi

Diskusi

Misdiagnosis pada kasus ini terjadi karena lesi papuloskuamosa hiperkeratotik dapat ditemukan pada LEK subakut, serta terdapat lesi oral, artralgia, nyeri otot, telogen effluvium, dan ANA (1/100) yang memenuhi kriteria *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* untuk LES sesuai Tabel 1.^{5,9,10}

Tabel 1. Kriteria SLICC untuk LES¹⁰

Kriteria Klinis	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus kutaneus akut termasuk lupus dengan ruam malar, lupus bulosa, varian nekrolisis epidermal toksik dari LES, ruam makulopapular, ruam fotosensitif, atau lupus kutaneus subakut 2. Lupus kutaneus kronis termasuk ruam diskoid klasik lokalisata (di atas leher) dan generalisata (di atas dan di bawah leher), lupus hipertrofik (verukosus), lupus panikulitis (profundus), lupus mukosa, lupus eritematosus tumidus, <i>chillblains</i> lupus, dan lupus diskoid/<i>overlap</i> liken planus 3. Ulkus mulut: bukal, lidah, atau ulkus hidung 4. Alopesia tanpa jaringan parut (penipisan difus atau kerapuhan rambut dengan rambut patah yang terlihat) 5. Sinovitis yang mengenai dua atau lebih sendi, ditandai dengan pembengkakan atau efusi ATAU nyeri tekan pada 2 sendi atau lebih dan kekakuan pagi selama tiga puluh menit atau lebih. 	<ol style="list-style-type: none"> 6. Serositis termasuk pleuritis tipikal lebih dari 1 hari, efusi pleura, pleural rub, nyeri perikardial yang khas (nyeri dengan posisi berbaring membaik dengan duduk ke depan) selama lebih dari 1 hari, efusi perikardial, perikardial rub, atau perikarditis oleh EKG 7. Ginjal Protein/kreatinin urin (atau protein urin 24 jam) 500 mg protein/24 jam atau ditemukannya sel darah merah 8. Neurologis termasuk kejang, psikosis, multipleks mononeuritis, myelitis, neuropati perifer atau kranial, atau keadaan bingung akut 9. Anemia hemolitik 10. Leukopenia (< 4000/mm³ setidaknya sekali) atau limfopenia (<1000 / mm³ setidaknya sekali) 11. Trombositopenia (<100.000/mm³ setidaknya sekali)
Kriteria Imunologis	
<ol style="list-style-type: none"> 1. ANA di atas rentang referensi laboratorium (titer $\geq 1:80$ atau ≥ 1.0 IU)¹¹ 2. Anti-dsDNA di atas rentang referensi laboratorium (>15 IU/mL), kecuali ELISA: dua kali di atas rentang referensi laboratorium (>30 IU/mL)¹² 3. Anti-Sm 4. Antibodi antifosfolipid Antikoagulan lupus, RPR positif palsu, <i>anticardiolipin</i> titer sedang atau tinggi (IgA, IgG atau IgM), atau anti-β_2 glikoprotein I (IgA, IgG atau IgM) 5. Komplemen (C3, C4, CH50) rendah (C3 <0,67 g/L; C4 <0,13 g/L; CH50 >75 U/mL)^{13,14} 6. Tes Coombs langsung tanpa adanya anemia hemolitik 	

Kriteria SLICC untuk klasifikasi LES mensyaratkan setidaknya empat kriteria, dengan setidaknya satu kriteria klinis dan satu kriteria imunologi, atau nefritis lupus sebagai satu-satunya kriteria klinis dengan adanya antibodi ANA atau anti-dsDNA.¹⁰ Kriteria SLICC memiliki sensitivitas yang tinggi tetapi spesifitas lebih rendah dari kriteria diagnosis SLE lainnya.^{15,16} Lupus eritematosus kutan subakut bersifat fotosensitif dan terjadi terutama pada area yang terpapar sinar matahari (yaitu, punggung atas, bahu, aspek ekstensor lengan, area V leher, dan, yang lebih jarang, wajah).⁷ Lesi telapak tangan dan telapak kaki pada LE yang dapat menyerupai sifilis yaitu eritromelalgia,⁵ namun, lesi pada telapak tangan dan telapak kaki tidak spesifik untuk LE, bahkan tidak untuk eritromelalgia.⁵ Dalam sebuah laporan kasus, Bardazzi dkk. (2021) menyatakan LEK jarang melibatkan telapak tangan dan kaki.¹⁷ Lesi telapak tangan dan kaki pada LEK akan mengakibatkan rasa nyeri dan bersifat erosif hingga menyebabkan keterbatasan aktivitas.¹⁷ Lesi palmoplantar terjadi pada kurang lebih 5% hingga 10% pasien lupus eritematosus.¹⁷ Keterlibatan telapak tangan dan telapak kaki merupakan salah satu ciri khas ruam pada sifilis sekunder, yaitu keratoderma makulopapular, papuloskuamosa, atau hiperkeratosis palmoplantar.^{5,18} Bercak progresif pada telapak tangan dan kaki dengan keterlibatan wajah, ekstremitas, selaput lendir harus dicurigai sebagai sifilis sekunder.¹⁹ Temuan dermatologis dari sifilis sekunder bervariasi dan dapat menyerupai lupus kulit.⁵

Hasil positif pada tes ANA juga banyak ditemukan pada penyakit nonautoimun, termasuk infeksi akut dan kronik.²⁰ Sebuah studi menyatakan 8,3% pasien dengan ANA positif disebabkan penyakit infeksi.²⁰ Sifilis dapat menyebabkan tes ANA positif. Im dkk. melaporkan banyaknya kasus dengan ANA positif di antara pasien positif VDRL.²¹ Litwin dkk. (2016) menjelaskan bahwa reaksi autoimun dapat dimediasi oleh beberapa mekanisme pada kasus infeksi.²⁰ Reaksi silang antigen dan antibodi diduga menjadi penyebab ditemukannya seropositif pada ANA dalam kasus sifilis.²¹

Jaunin dkk. (2019) melaporkan kasus dengan sifilis yang didiagnosis sebagai lupus nefropati dengan ANA positif dan biopsi renal yang mendukung.¹ Gianfaldoni dkk. (2017) juga melaporkan misdiagnosis sifilis dengan psoriasis palmoplantar.²² Respons buruk pemberian obat immunosupresan mendorong klinisi untuk mengkaji ulang berbagai penyebab lain selain penyakit autoimun. Steroid menyebabkan inhibisi

transkripsi gen yang mensekresi sitokin inflamasi dan menyebabkan menurunnya migrasi leukosit, fungsi fagosit neutrophil dan monosit, serta fungsi sel T.²³ Selain itu, *mycophenolate mophetil* sebagai antimetabolit purin menyebabkan apoptosis limfosit T, sementara *hydroxychloroquine* menekan *Toll-like receptor* (TLR) dan mencetuskan efek imunomodulator.^{23,24} Schettini dkk. (2021) melaporkan misdiagnosis sifilis dengan psoriasis gutata.²⁵ Biopsi kulit membantu membedakan penyakit autoimun dengan sifilis. Pada pasien tidak dilakukan histopatologi karena tampilan klinis sudah jelas pada kecurigaan sifilis. Histopatologi sifilis umumnya menunjukkan parakeratosis, hiperplasia epidermal psoriasiform, dan diskeratosis keratinosit, disertai infiltrat limfosit, limfositosis, sel granulosit atau sel plasma. Banyaknya sel plasma mengarah pada diagnosis sifilis.⁵ Reaktivitas pada sel endotel tidak spesifik dan seringkali sulit untuk dievaluasi dalam histopatologi. Pada LEK histopatologi menunjukkan hiperkeratosis dengan sedikit parakeratosis, atrofi epidermal, dan perubahan intervakuolar dengan sel diskeratosis yang melibatkan epidermis dan adneksa serta penyumbatan folikel oleh sisa keratin, infiltrat limfositosis pada perivaskular dan periadneksa, dan peningkatan musin pada dermis.⁵ Terapi parenteral penicillin G merupakan pilihan utama untuk sifilis.^{3,26} Respon serologis muncul setelah pengobatan 6 bulan pada sifilis primer dan sekunder, dan 12-24 bulan pada sifilis laten.²⁶ Pada kasus ini, pasien dianjurkan untuk *follow up* kembali 6 dan 12 bulan setelah pengobatan.³ Diharapkan titer serologi VDRL menurun empat kali lipat dalam jangka waktu 6 hingga 12 bulan.³

Simpulan

Sifilis adalah salah satu peniru yang hebat dan dapat menyerupai *Lupus Erythematosus*. Lesi keratoderma makulopapular, papuloskuamosa, atau hiperkeratosis palmoplantar pada telapak tangan dan telapak kaki tidak spesifik untuk LE, namun, merupakan salah satu ciri yang membedakan dan petunjuk untuk mendiagnosis sifilis sekunder. Mengidentifikasi infeksi atau gangguan autoimun sangat penting untuk memberikan terapi yang tepat. Dokter harus ingat bahwa infeksi dapat berbagi fitur klinis dan serologis dengan penyakit autoimun dan harus memerhatikan presentasi klinis atipikal untuk tidak salah mendiagnosisnya.

Daftar Pustaka

1. Jaunin E, Kissling S, Rotman S, Waeber G, Halfon M. Syphilis and parvovirus B19 co-infection imitating a lupus nephropathy: A case report. *Medicine*. 2019;98(36).
2. Duarte JA, Henriques CC, Sousa C, Alves JD. Lupus or syphilis? That is the question! *BMJ Case Rep*. 2015. doi:10.1136/bcr-2015-20982
3. Tuddenham SA, Zenilman JM. Syphilis. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., editor. *Fitzpatrick's dermatology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. hlm. 3145–72.
4. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Primer: syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3.
5. Shatley MJ, Walker BL, McMurray RW. Lues and lupus: syphilis mimicking systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*. 2001;10(4):299–303.
6. Otsa K, Talli S, Harding P, Parsik E, Esko M, Teepere A, dkk. Administrative database as a source for assessment of systemic lupus erythematosus prevalence: Estonian experience. *BMC Rheumatol*. 2019;3(1).
7. Sontheimer CJ, Costner MI, Sontheimer RD. Lupus erythematosus. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., editor. *Fitzpatrick's dermatology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. hlm. 1037–60.
8. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. Vol. 15, *Nat. Rev. Rheumatol*. Nature Publishing Group; 2019. hlm. 519–32.
9. Hughes KL, Chern A. Photo quiz progressive rash involving the hands and feet [Internet]. Vol. 97. 2018. Tersedia pada: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician 815
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, dkk. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
11. Infantino M, Nagy E, Bizzaro N, Fischer K, Bossuyt X, Damoiseaux J. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun*. 2022;5.
12. NHS South of Tyne and Wear Pathology Centre. DNA antibodies, double-stranded, IgG dsDNA [Internet]. [cited 2023 Sep16]. Available from: <https://www.thepathologycentre.org/test/dna-antibodies-double-stranded-igg-dsdna/>
13. Sohrabian A, Parodis I, Carlströmer-Berthén N, Frodlund M, Jönsen A, Zickert A, dkk. Increased levels of anti-dsDNA antibodies in immune complexes before treatment with belimumab associate with clinical response in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1).
14. Mayo Medical Laboratories. Complement, total, serum [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <http://www.mayomedicallaboratories.com/testcatalog/Clinical+and+Interpretive/8167>
15. Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, Amano H, Azuma N, Bohgaki T, dkk. Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by systemic lupus international collaborating clinics (SLICC). *Mod Rheumatol*. 2018;28(4):642–8.
16. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. Vol. 32, *Curr Opin Rheumatol*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. hlm. 590–6.
17. Bardazzi F, Gallo G, Loi C, Misciali C, Patrizi A, Filippini A. Refractory palmoplantar discoid lupus erythematosus successfully treated with mycophenolate mofetil: unusual localization and literature review. *Dermatol Ther*. 2021;34(2).
18. Hughes Y. Do not miss secondary syphilis: examine the palms and soles. Vol. 13, *BMJ Case Reports*. BMJ Publishing Group; 2020.
19. Patel S, Zirwas M, English JC. Acquired palmoplantar keratoderma. Vol. 8, *Am J Clin Dermatol*. 2007.
20. Litwin CM, Binder SR. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. Vol. 37, *J Immunoassay Immunochem*. Taylor and Francis Inc.; 2016. hlm. 439–52.
21. Im JH, Chung MH, Park YK, Kwon HY, Baek JH, Lee SY, dkk. Antinuclear antibodies in infectious diseases. *Infect Dis*. 2020;52(3):177–85.
22. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Gianfaldoni R, Lotti T. Secondary syphilis presenting as palmoplantar psoriasis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(4):445–7.

23. Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology. Vol. 4, Ther. Adv. Chronic Dis. 2013. hlm. 167–85.
24. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: an old drug with new relevance. Cleve Clin J Med. 1 Juni 2018;85(6):459–67.
25. Schettini AP, Sardinha JC, Marques EA, Massone C. Psoriasiform syphilis: a challenge. Dermatol Reports. 2021;13(3).
26. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014;312(18):1905–17.