

Kazuistika neurosyfilisu u 50-ročného pacienta 15 rokov po sérologickej confirmácii infekcie *Treponema pallidum*

Oxana Šulíková¹, Alena Koščálová^{2,3}

¹Klinická mikrobiológia, Medirex, a.s.

²Klinika infektológie a geografickej medicíny, UN Bratislava

³Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita

Syfilis je ochorenie vyvolané spirochétou *Treponema pallidum*. Ochorenie prebieha v niekoľkých štádiách, pričom posledné terciárne štádium syfilisu nastáva približne o 10–20 rokov po infekcii asi u tretiny neliečených pacientov. Klinicky sa môže prejaviť ako gumatózny syfilis, neurosyfilis alebo kardiovaskulárny syfilis.

V kazuistike je dokumentovaný zriedkavý prípad terciárneho štádia syfilisu u 50-ročného pacienta, u ktorého bola diagnóza syfilisu stanovená pred 15 rokmi. Pacient bol prijatý na Neurologickú kliniku pre nešpecifické neurologické ťažkosti v zmysle slabosti dolných končatín a dyzartrie. Po MRI vyšetrení, likvorovom a sérologickom vyšetrení autochtónnej produkcie protilátok proti *Treponema pallidum* bola stanovená diagnóza neurosyfilisu. Pacient bol preložený na Klinikum infektológie a geografickej medicíny. Po antibiotickej, kortikoidnej a analgeticko-myorelaxačnej liečbe s rehabilitáciou u pacienta dochádza k zlepšeniu stavu. V čase preloženia na Oddelenie dlhodobo chorých bol pacient bez úplného vyliečenia ad integrum.

Kľúčové slová: *Treponema pallidum*, syfilis, neurosyfilis, encefalomyelitída

The case report of neurosyphilis in a 50-year-old patient 15 years after *Treponema pallidum* infection

Syphilis is a disease caused by the spirochaete bacterium *Treponema pallidum*. The disease proceeds in several stages, with the last tertiary stage of syphilis occurring approximately 10–20 years after infection in about a third of untreated patients. Clinically, it can manifest as gummatous syphilis, neurosyphilis or cardiovascular syphilis. The case report documents a rare case of tertiary-stage syphilis in a 50-year-old patient diagnosed with syphilis 15 years ago. The patient was admitted to the Neurological Clinic for non-specific neurological problems regarding lower limb weakness and dysarthria. The diagnosis of neurosyphilis was established after an MRI examination, cerebral fluid, and serological examination of autochthonous production of antibodies against *Treponema pallidum*. The patient was transferred to the Clinic of Infectology and Geographical Medicine. The patient's condition improves after antibiotic, corticoid, and analgesic-myorelaxant treatment with rehabilitation. At the time of transfer to the Department of Long-Term Patients, the patient was without complete recovery ad integrum.

Keywords: *Treponema pallidum*, syphilis, neurosyphilis, encephalomyelitis

Newsrab, 2023; roč. 14 (3):

Úvod

Syfilis je celosvetovo rozšírené ochorenie, vyvolané spirochétou *Treponema pallidum*. K prenosu pôvodcu infekcie dochádza pohlavným stykom, tesným kontaktom so slizničnými a kožnými léziami, krvou alebo transplantátmi a transplacentárne.

Syfilis má 3 štádiá – primárne, sekundárne a terciárne. Tieto štádiá nemusia prebehnúť všetky, značná časť pacientov po prekonaní prvého alebo druhého štádia pôsobí ako zdraví⁽¹⁾.

Inkubačná doba infekcie je asi 3 týždne, po ktorých nastáva primárne štádium, ktoré sa môže prejaviť ako ulcus durum. Po 3–8 týždňoch dochádza k jeho spontánnemu zhojeniu aj bez terapie. V úvode nie je prítomná protilátková odpoveď organizmu. K tvorbe nešpecifických (reaginových) protilátok dochádza až cca o 10–15 dní od ulcus durum, t.j. až 4–5 týždňov po infekcii⁽²⁾.

Od 2–5 týždňov až 2 roky po zhojení primárnej lézie nastáva sekundárne štádium s nešpecifickými zápalovými príznakmi, kožnými (makulopapulózny exantém) a slizničnými léziami (condylomata lata). Tieto prejavy sa zhoja za 2–6 týždňov, avšak u neliečeného pacienta sa kožné relapsy môžu opakovať aj každé 2–4 roky. Nasleduje obdobie latencie, keď klesá titer reagínových nešpecifických protilátok, špecifické sú stále prítomné (tieto pretrvávajú u imunokompetentného jedinca po celý život – tzv. „syfilitická sérologická jazva“). Môže perzistovať intermitentná bakteriémia, hrozí riziko transplacentárneho prenosu. Postupne infekčnosť klesá, no v latentnej forme môžu treponémy prežívať v organizme až do konca života⁽²⁾.

Bez liečby syfilis zvyčajne o 10–20 rokov prechádza do terciárneho štádia. Gumatózne prejavy terciárneho štádia sú lokalizované najčastejšie v koži, kostiach, slizniciach a rôznych vnútorných orgánoch, pričom môžu a nemusia v nich byť prítomné treponémy.

Pri kardiovaskulárnom syfilise vzniká endarteritída v mieste proximálnej aorty, zápal môže byť aj v mieste koronárnych artérií a prejaví sa ako syfilitická angína pectoris. Celý proces môže viesť až k aortálnej insuficiencii a disekujúcej aneurizme vzostupnej časti aorty^(2,3).

Neurosyfilis môže mať rôzne prejavy: chronická meningitída, vaskulárne a parenchymatózne lézie v mozgu a mieche, demyelinizačné zmeny, mozgová atrofia, tabes dorsalis a progresívna paralýza⁽²⁾. Na podklade autoimunitného procesu pri tabes dorsalis dochádza k zápalu a atrofii zadných koreňov miechy s následnou ataxiou a bolesťami. Prítomná môže byť aj atrofia optického nervu. Ochorenie začína bolesťami vystrelujúcimi do dolných končatín, ataxiou, dochádza k strate propioceptívnych reflexov⁽⁴⁾. Poškodenie zadných koreňov je ťažké a rozsiahle.

K nákaze môže dôjsť aj transplacentárnou cestou, čo sa prejaví Hutchinsonovou triádou – hluchota, postihnutie zubov a keratitída až slepota⁽²⁾.

Zlatým štandardom v diagnostike sú sérologické testy na dôkaz protilátok. Vyšetrujú sa nešpecifické (netreponémové, napr. RRR – rýchla reagínová reakcia, RPR – rapid plasma reagin, VDRL – Venereal disease research laboratory) a špecifické protilátky (treponémové, napr. TPPA – Treponema Passive Particle Agglutination, TPHA – Treponema pallidum hemagglutination, anti-T.pallidum IgM+IgG pomocou imunoanalýzy).

Každý reaktívny nález v skriningových testoch proti *T. pallidum* je nutné potvrdiť konfirmačným testom v NRC (Národné referenčné centrum) pre syfilis. V diagnostike neurosyfilisu je základom dôkaz intratekálnej produkcie špecifických protilátok proti *Treponema pallidum*.

Kazuistika

Pacient bol pôvodne hospitalizovaný na Neurologickej klinike UNB akad. L. Déraera začiatkom septembra 2022 pre bolesti a slabosť oboch dolných končatín, neschopnosť stáť a pohybu. Pri prijatí bol pacient plne orientovaný, logoroidický, s miernou dyzartriou. Dokázal sa posadiť bez ťažkostí, hybnosť všetkých končatín bola zachovaná, avšak pre slabosť dolných končatín sa nedokázal udržať na nohách. Po vstupných vyšetreniach bola realizovaná lumbálna punkcia. V likvore bol prítomný cytologický nález zmiešanej mononukleárne-granulocytárnej pleocytózy. Na CT mozgu bol nález bez ložiskových zmien intrakránia v natívnom CT obraze, cievy WO (Willisov okruh) boli primerane opacificované bez stenóz a oklúzií. Bolo realizované MRI vyšetrenie mozgu, kde boli prítomné signálové zmeny supratentoriálne aj infratentoriálne, neostro ohraničené. Diferenciálne diagnosticky prichádzali do úvahy zápalovo-demyelinizačné zmeny, resp. ADEM (akútna diseminovaná encefalomyelitída). Bolo odporúčané pátrať po infekte v anamnéze a korelovať nález s likvorologickým vyšetrením. V rámci diferenciálnej diagnostiky bola vylúčená neuroborelióza, HIV infekcia, boli vyšetrené autoprotilátky proti antigénom neurónov s negatívnym výsledkom. V sérologickom laboratóriu oddelenia mikrobiológie (Medirex, a.s.) bola dokázaná prítomnosť autochtónnej produkcie protilátok proti *Treponema pallidum* s indexom 6,25 (cut-off $\geq 6,0$). TPPA titer v sére bol 20 480 a v likvore 128. Z netreponémových testov bola realizovaná RPR s titrom 2 v sére a negatívnym výsledkom v likvore. Ná-

lez bol hlásený na Neurologickú kliniku a vzorka bola odoslaná do NRC pre syfilis v Košiciach. Pacient negoval syfilis v predchorobí, dodatočne však udával rizikové sexuálne kontakty v minulosti.

Po stanovení diagnózy neurosyfilisu bola začatá antibiotická liečba ceftriaxonom a pacient bol preložený na KIGM (Klinika infektológie a geografickej medicíny) UNB. Tam bola prehodnotená antibiotická liečba a po 5 dňoch zmenená na benzylpenicilín s podávaním à 6 h i.v. Postupne bolo doplnené MRI vyšetrenie miechy s nálezom multifokálneho postihnutia miechy v C úseku s maximom C2/3-C5 a longitudinálne postihnutie Th3-Th10. V koreláte s klinickým údajom neurosyfilisu išlo o obraz encefalomyelitídy. Neurológom boli konštatované klinické prejavy difúzneho/diseminovaného postihnutia CNS – klinický stav s kolísaním symptomatiky. Za účelom ďalšej liečby a monitorovania pacienta bol pacient preložený na oddelenie JIS KIGM. Vzhľadom na progredujúcu dyzartriou a poruchu okulomotoriky bolo znova realizované akútne MRI mozgu (po 3 týždňoch od predchádzajúceho) s nálezom progresie rozsahu signálových zmien v.s. zápalového charakteru supra- a infratentoriálne, aj s okrskami postkontrastného sýtenia. Následne bola realizovaná kontrolná lumbálna punkcia (s odstupom 10 dní od prvej), kde v cytologickom náleze bol pozorovaný vzostup polynukleárných elementov. V sérologických parametroch bola znova potvrdená intratekálna tvorba protilátok proti *T. pallidum* s indexom 12,5 (cut-off $\geq 6,0$). Pre ďalšie významné zhoršovanie neurologického deficitu bolo pacientovi zmenené podávanie benzylpenicilínu na kontinuálne a do liečby pridaný intravenózný dexametazón. Následne bolo evidované markantné zlepšenie klinického stavu. Po rehabilitácii sa pacientovi postupne zlepšovala hybnosť končatín, vedel sa pohybovať na lôžku, s pomocou prešiel pár krokov, mierne sa zlepšila aj reč. Liečba penicilínom bola ukončená celkovo po 14 dňoch, dexametazónom po 9 dňoch. Pacient v celkovo stabilizovanom stave, s dyzartriou, ľahkou ľavostrannou hemiparézou, zlepšujúcou sa po rehabilitácii, plne orientovaný, bol preložený na Oddelenie dlhodobochorých v rajóne. Dodatočne bol obdržaný výsledok z NRC pre syfilis s potvrdením pozitivity v netreponémových aj treponémových testoch v sére, s poznámkou evidencie pacienta v databáze NRC od roku 2007.

Diskusia

Incidencia prípadov syfilisu celosvetovo stále rastie. V roku 2019 bolo hlásených 35 039 prípadov v 29 členských štátoch EÚ, s incidenciou 7,4 prípadov na 100 000 obyvateľov (oproti roku 2015, keď bolo hlásených 27 976 prípadov, t. j. incidencia 5,9/100 000 obyv.). Na Slovensku bolo v roku 2019 hlásených 262 prípadov syfilisu⁽⁵⁾. V roku 2021 bol oproti roku 2020 podľa NCZI (Národné centrum zdravotníckych informácií) na Slovensku zaznamenaný 76 %-ný nárast syfilisu (294 prípadov vs. 167 prípadov v r. 2020)⁽⁶⁾. Dočasné zníženie počtu prípadov hlásených v SR v roku 2020 bolo pravdepodobne zapríčinené zhoršenou dostupnosťou zdravotnej starostlivosti v čase protipandemických opatrení proti COVID-19.

V roku 2019 bol syfilis hlásený takmer 9-krát častejšie u mužov ako u žien (s incidenciou 12,8 prípadov/100 000 obyvateľov u mužov vs. 1,5 prípadov/100 000 obyv. u žien). Medzi rizikové skupiny populácie patria muži, ktorí majú po-

hlavný styk s mužmi, drogový závislý, aj promiskuitní jedinici⁽⁶⁾.

Pacient, ktorého prípad je prezentovaný, mal diagnózu stanovenú už v roku 2007, keď údajne mal byť preliečený rajónnym dermatovenerológom. Keďže nemáme bližšie záznamy o absolvovanej terapii, môžeme sa len domnievať o udalostiach vedúcich k rozvoju neurosyfilisu. Mohlo ísť o nedostatočnú, resp. nedostatočne dlhú liečbu, alebo o neliečenú reinfekciu (vzhľadom k početným rizikovým kontaktom v minulosti).

Vzhľadom k tomu, že klinický obraz neurosyfilisu je veľmi premenlivý, stanovenie diagnózy na jeho základe je veľmi zložité. Preto sa treba v diagnostike opierať o zobrazovanie a laboratórne diagnostické metódy. Medzinárodná Únia proti sexuálne prenosným infekciám (IUSTI – International Union against Sexually Transmitted Infections) a Centrá pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) stanovili štandardizované definície neurosyfilisu. Použili kombináciu klinického obrazu, sérologického dôkazu syfilisu (pozitívne TPHA/TPPA a/alebo FTA-ABS – Fluorescent treponemal antibody absorption test, ako aj pozitívny VDRL/RPR test) a abnormalít v likvore (pleocytóza – leukocyty, proteínoráchia)⁽⁷⁾. Podľa guideline stanoveného pre diagnostiku syfilisu (IUSTI) je VDRL v likvore pozitívny len u cca 1/3 pacientov s neurosyfilisom⁽⁸⁾. U nášho pacienta sa nerobil VDRL test, ale netreponémové protilátky sme vyšetrili testom RPR – boli prítomné len v sére.

Pozitívny TPHA/TPPA test v likvore nepotvrzuje diagnózu, avšak pri negatívnom výsledku je diagnóza neurosyfilisu veľmi nepravdepodobná. Na vyhodnotenie miery signifikantnosti TPPA v likvore je možné vypočítať niekoľko indexov, ktoré berú do úvahy prenos cez hematoencefalickú bariéru,

žiaden z nich však nepreukázal významné praktické využitie⁽⁸⁾. Treponémové testy v likvore sú citlivejšie ako VDRL, avšak ich špecifickosť je nižšia. Obmedzené údaje naznačujú, že TPPA (ako aj TPHA) test s titrom > 640 je špecifický pre diagnózu neurosyfilisu⁽⁹⁾. Podľa ďalšieho zdroja⁽⁷⁾ sa zistilo, že titer TPPA > 320 alebo > 640 má vysokú špecifickosť pre neurosyfilis (89–96 %), ale nízku citlivosť (12–48 %).

Prezentovaný prípad tento titer nedosahoval (výsledok TPPA bol 128), index intratekálnej syntézy špecifických protilátok bol v prvej vzorke tesne nad hranicou cut-off (6,25; pri cut-off >=6,0). Napriek tomu po zhodnotení klinického obrazu (nejasná dĺžka trvania ťažkostí – non-compliance pacienta pri odoberaní anamnézy), nálezu MRI vyšetrenia, likvorového nálezu (pleocytóza, proteínoráchia) a pozitivity TPPA v sére/likvore bola stanovená diagnóza neurosyfilisu.

Podľa kritérií CDC (Centers for Disease Control and Prevention)⁽¹⁰⁾ by sme prezentovaný prípad definovali ako pravdepodobný neurosyfilis. Avšak pre porovnanie – podľa nemeckého odborného usmernenia, vzhľadom na detekciu intratekálnej syntézy špecifických protilátok ide o preukázaný neurosyfilis⁽¹¹⁾.

Záver

Prezentovaný prípad pacienta, ktorému bola diagnóza neurosyfilisu stanovená pomerne krátko po hospitalizácii pre neurologické polymorfne príznaky, poukazuje na nevyhnutnosť paralelného vyšetrenia séra a likvoru so stanovením intratekálnej syntézy protilátok. Cieľom článku bolo opísať nešpecifické klinické prejavy neurosyfilisu a zdôrazniť potrebu spolupráce neurológa, infektológa a klinického mikrobiológa pri stanovení diagnózy.

LITERATÚRA

1. Goering RV, Dockrell HM, Zuckerman M, et al. Mimsova lékařská mikrobiologie. Praha: Triton. 2016; ISBN 978-80-7387-928-0, 255-259.
2. Liptáková A, a kol. Lekárska mikrobiológia. Herba. 2019; 419-422.
3. Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galen. 2009; ISBN 978-7262-644-1, 292-295.
4. Vaňousová D, Černý R, Zákoucká H, a spol. Neurosyfilis. In: Cesk Slov Neurol N 2012; 75/108(3): 297-302.
5. Syphilis Annual Epidemiological Report for 2019. European centre for disease prevention and control [online]. 2022. [cit. 2023-03-19]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/syphilis-annual-epidemiological-report-2019.pdf>
6. NCZI: Pohlavné choroby na Slovensku v roku 2021. Národné centrum zdravotníckych informácií [online]. 2022. [cit. 2023-03-19]. Dostupné na: <https://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/NCZI-Pohlavne-choroby-na-Slovensku-v-roku-2021.aspx>

7. Alberto C, Deffert C, Lambeng N, et al. Intrathecal Synthesis Index of Specific Anti-*Treponema* IgG: a New Tool for the Diagnosis of Neurosyphilis. In: Microbiol Spectr. (2022) 10:e0147721. doi: 10.1128/spectrum.01477-21.
8. 2020 European guideline on the management of syphilis. [cit. 2023-03-19]. Dostupné na: <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/11/2020-Syphilis-guideline.pdf>
9. Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, et al. Cerebrospinal Fluid Treponema pallidum Particle Agglutination Assay for Neurosyphilis Diagnosis. J Clin Microbiol. 2017 Jun; 55(6): 1865-1870. doi: 10.1128/JCM.00310-17
10. Syphilis (*Treponema pallidum*) 2018 Case Definition. [cit. 2023-03-19]. Dostupné na: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/syphilis-2018/>
11. Klein M, Angstwurm K, Esser S, et al. German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis. Neurol. Res. Pract. 2, 33 (2020). <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00081-1>

MUDr. Oxana Šulíková

Klinická mikrobiológia, Medirex, a.s.
Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava
e-mail:oxana.sulikova@medirex.sk