

Neurosyphilis

MUDr. Michal Vodička

Psychiatrické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Neurosyphilis je závažná forma syfilitické infekce, která se může vyskytnout ve všech stádiích onemocnění. Klinicky se nemusí projevovat vůbec, ale může rovněž způsobit závažná postižení mozku ve formě meningitidy, rozmanitých duševních projevů či pozdních neurologických projevů.

Klíčová slova: neurosyphilis, tabes dorsalis, guma, TPHA.

Neurosyphilis

Neurosyphilis is a severe form of syphilitic infection, which can occur during any stage of the disease. It may not manifest itself at all, but it can also cause severe brain damage in the form of meningitis, multiple psychiatric symptoms or late neurological manifestations.

Key words: neurosyphilis, tabes dorsalis, gumma, TPHA.

Psychiatr. praxi 2015; 16(2): 64–66

Úvod

Syphilis je pohlavně přenosné onemocnění vyvolávané původcem *Treponema pallidum*. Neurosyphilis je syfilitická infekce CNS. Neurosyphilis se může vyskytnout kdykoliv v průběhu onemocnění, tedy i v prvním stadiu. Časné formy neurosyphilis postihují primárně meningy, mozkomíšní mok a míšní cévy a patří k nim neuroinvaze, asymptomatická neurosyphilis, syfilitická meningitis a meningovaskulární syphilis. Pozdní formy postihují zejména mozek a parenchym míchy a patří k nim progresivní paralýza a tabes dorsalis. Neurosyphilis by měla být zvažována u pacientů s neurologickými projevy v kterémkoliv stadiu syfilitického onemocnění. Projevy neurosyphilis jsou rozmanité a lze je snadno zaměnit nejen za primární neurologické onemocnění, ale rovněž za řadu psychiatrických onemocnění.

Neuroinvaze

Treponema pallidum proniká do CNS během časné fáze nemoci po průniku do organismu (1). K brzkému průniku do CNS dochází u většiny pacientů se syphilis, proto se neurologické projevy nemoci mohou objevit v kterékoliv fázi onemocnění. *Treponemy* lze zjistit během minut v lymfatických uzlinách a během hodin v mozkomíšním moku králíka po expozici *T. pallidum* (2, 3). Přítomnost bakterie v mozkomíšním moku před vypuknutím vlastního onemocnění se nazývá neuroinvaze. Ta může odeznít, způsobit přechodnou meningitidu, která odezní, nebo vyvolat dlouhotrvající meningitidu.

Asymptomatická neurosyphilis

Asymptomatická neurosyphilis je definována přítomností odchylek mozkomíšního moku odpovídající neurosyphilis u pacienta se sérologickou pozitivitou syphilis s nepřítomností neurologických

projevů (4). U 1 216 pacientů s latentní syphilis a bez symptomů neurologického postižení byly u 13,5 % nalezeny důkazy asymptomatické neurosyphilis. Nejvyšší incidence asymptomatické neurosyphilis byla 12–18 měsíců po infekci a pak se snižovala (5). Asymptomatická neurosyphilis musí být léčena, aby se zabránilo vzniku symptomatické syphilis.

Syfilitická meningitis

Syfilitická meningitis nebo časná symptomatická neurosyphilis je difúzní zánět mening vedoucí k příznakům akutní meningitidy: cefalgie, fotofobie, nauzea, zvracení, parézy kranálních nervů (včetně n. optikus) a občas epileptické záchvaty (6). Pacienti jsou typicky afebrilní. Lokalizované formy mohou vytvářet gumata neboli granulomatózní léze přiléhající k dura mater. Toto onemocnění se objevuje do 12 měsíců po infekci. Většina případů akutní syfilitické meningitidy se vyskytuje po nedostatečné léčbě raných stádií syphilis (7). V tom případě se incidence zvyšuje desetinásobně (8). Předpokládá se, že imunitní systém drží *T. pallidum* pod kontrolou, ale po expozici drogám, systémovému onemocnění či z jiných příčin, které narušují funkci imunitního systému, je snížena imunitní reakce a snižuje se i schopnost zvládat *T. pallidum* v CNS.

Meningovaskulární syphilis

Meningovaskulární syphilis je endarteritida cév kdekoli v CNS vedoucí k trombóze a infarktu. Manifestuje se 5–12 let po počáteční infekci *T. pallidum* (9, 10). Počáteční příznaky jsou nespecifické jako únava, vyčerpání, intermitentní cefalgie, vertigo a insomnie. Poté dochází k cerebrálním nebo spinálním infarktům. Příznaky závisí na místě trombózy – u většiny je to a. cerebri media nebo její větve. V analýze 42 případů 26

z nich zahrnovalo a. cerebri media a 5 případů a. basilaris (11), proto nejčastější manifestace jsou kontralaterální hemiplegie, hemianestezie, homonymní hemianopsie a afázie. Pokud patologie zahrnuje míšní arterie, projevuje se různými formami myelopatie. Nejčastější manifestací jsou syfilitická meningomyelitis a míšní vaskulární syphilis, která vede k infarktu a. spinalis anterior, méně často a. spinalis posterior (12). V dnešní době, kdy jsou dostupná antibiotika, došlo celkově k úbytku případů této formy neurosyphilis.

Parenchymová syphilis

Pokud chronická fibrózní meningitis asymptomaticky přetrvává po meningovaskulární fázi, dochází k poškození parenchymu mozku přímou invazí spirochet. Tato parenchymová infekce se stává symptomatickou 15–20 let po primární infekci (9, 10). Když *T. pallidum* postihne cerebrální kortex, vznikne meningoencefalitis, která pokud není léčena, vede k ireverzibilní ztrátě neuronů, demyelinizaci a glióze mozku projevující se jako progresivní paralýza, nebo může poškodit zadní kořeny a provazce míchy vedoucí k tabes dorsalis.

Progresivní paralýza

Projevy progresivní paralýzy jsou mnohotvárné (11). Časné příznaky zahrnují podrážděnost, zapomnětlivost, změny osobnosti, cefalgie, poruchy spánku, únavu a poruchy pozornosti. Pozdní příznaky jsou emoční labilita, zhoršení paměti a úsudku, dezorientace, zmatenost, bludy a někdy epileptické záchvaty. Psychiatrické projevy jsou rozmanité, mohou se projevovat jako deprese, delirium – zejména hyperaktivní se sluchovými halucinacemi, paranoidními představami a výraznou agitovaností, dále jako mánie, psychóza (13) – s bludy

a sluchovými halucinacemi, jako neurastenie se slabostí, únavou, podrážděností a obavami o vlastní zdraví a konečně jako demence s frontální symptomatikou připomínající frontotemporální demenci. Neurologické příznaky zahrnují zornicové poruchy (14), dysartrii, tremor, ataxii, svalovou slabost, poruchy koordinace, svalové spasmy a poruchy sluchu. Vzácně se může vyskytnout paréza nervu optiku a okohybných svalů. Je přítomna atrofie frontálních a temporálních laloků vedoucí k dilataci postranních mozkových komor. Motorický, senzorický a okcipitální kortex jsou ušetřeny. Lissauerova forma nemoci, která je mnohem vzácnější, může rovněž postihnout mozeček a bazální ganglia, a v tom případě se projevuje náhlou neurologickou symptomatikou, jako je např. afázie nebo hemiparéza. Průměrná doba mezi počátkem infekce a počátkem progresivní paralýzy je 15–20 let (9, 10). Většina neléčených pacientů s progresivní paralýzou zemřela do 5 let po začátku příznaků. Neurosyfilis může být chybně diagnostikován jako primární psychiatrické onemocnění.

V jedné z největších kazuistických sérií tabické neurosyfilis (15) popsán v roce 1969 bylo zkoumáno 91 pacientů z 6 nemocnic ve Velké Británii. U 1/3 pacientů se projevovaly deprese s psychotickými symptomy, u 20 % pacientů se projevila demence nebo psychóza se současným tabes dorsalis a 11 % pacientů se projevilo manickými příznaky. 20 % pacientů zemřelo, 20 % pacientů vyžadovalo trvalou hospitalizaci kvůli psychiatrické symptomatice a zbytek pacientů vyžadoval občasnou hospitalizaci pro akutní exacerbaci symptomů.

Tabická neurosyfilis

Tabes dorsalis je progresivní degenerativní proces postihující zadní provazce a kořeny míchy. Projevuje se ataktickou chůzí, epizodami silných bolestí v rozmanitých částech těla (laryngu, břicha, vaginy, rekta, rozmanitých orgánů), které mohou vyžadovat léčbu opiáty nebo vést k chirurgickým revizím. K dalším příznakům patří parestezie, dysfunkce močového měchýře, zrakové poruchy (atrofie optiku (16) či různé poruchy zornic – Argyll-Robertsonovy zornice jsou nejčastější (14)), postupné oslabování reflexů, zhoršené vnímání vibrací a propriocepce, parézy okohybných svalů a Charcotovy klouby. Může se objevit inkontinence a impotence. Tabes dorsalis postihuje 3–9 % pacientů s infekcí syfilis (11). Průměrná doba mezi infekcí a začátkem příznaků tabické neurosyfilis je 20–25 let (9, 10).

Gumata v CNS

Gumata se vyskytovala vzácně i před érou antibiotik. Gumata se mohou vyskytnout kdekoliv v mozku či v míše. Jsou to syfilitické granulomy vyskytující se v blízkosti mening. Mohou se projevovat jako nádor, atypická neuritida, neuropatie kraniálních nervů či progresivní multikulární atrofie. Projevy závisí na jejich lokalizaci. Existují případy gumat mezi HIV pozitivními pacienty (17).

Klinická manifestace v současné době

Dostupnost antibiotik vedla k rychlému ústupu incidence neurosyfilis (18). Dle některých autorů široké užívání antibiotik na rozmanité infekce bez vztahu k syfilis vedly k částečné nebo neúplné léčbě pacientů s nediagnostikovanou syfilitickou infekcí, což potenciálně mohlo vést ke změně klinické manifestace neurosyfilis. Některé kazuistiky popisovaly tyto atypické formy (18). Tabes dorsalis a progresivní paralýza byly méně časté. Na druhé straně bylo mnohem více epileptických záchvatů a neurooftalmologické symptomatiky.

Diagnostika

Sérologické screeningové testy VDRL (The Venereal Disease Research Laboratory test) a RRR (rychlá reaginová reakce, rapid plasma reagin) jsou základním diagnostickým nástrojem pro diagnostiku syfilis. VDRL se obvykle zjišťuje z mozkomíšního moku. Jeho negativní výsledek nevylučuje diagnózu syfilis, protože senzitivita není 100 %, proto abnormality mozkomíšního moku jako zvýšený protein (nad 0,5 g/l) a leukocytóza nad 10^6 mohou ukazovat na diagnózu syfilis. Specifické testy syfilis zahrnují FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody-absorption) a TPHA (Treponema pallidum hemagglutination assay). Specifické treponemové testy zůstávají reaktivní po celý zbytek života, proto nejsou vhodné k zjišťování účinnosti léčby a navíc mohou být falešně pozitivní i u pacientů s lymeskou boreliózou či systémovým lupus erytematodes. Pomocí testů VDRL a RRR by měli být testováni všichni pacienti z rizikových skupin (například zneužívání psychoaktivních látek, HIV infekce, další pohlavně přenosné choroby, nechráněná sexuální aktivita). Všichni pacienti s nově diagnostikovanou syfilis by měli být testováni na HIV infekci. U zobrazovacích metod neexistují žádné patognomické nálezy, které by ukazovaly na diagnózu syfilis. Na CT mozku může být atrofie mozku, nespecifické změny odpovídající infarktům, nebo nález může být naprosto

normální. Gumata lze na MR mozku zaměnit za tuberkulom.

Diferenciální diagnóza

Odlišení jiných psychiatrických onemocnění může být obtížné. Syfilis se může projevovat jako primární psychotické či afektivní onemocnění nebo jako úzkostná porucha. Syfilitickou demenci je třeba odlišit od neurodegenerativních demencí – nejen Alzheimerovy, ale zejména frontotemporální demence. Rovněž poruchy osobnosti, zejména disociální a hraniční, se mohou projevovat podobným způsobem jako osobnostní změna u syfilitické neuroinfekce. Neurologickou symptomatiku připomíná řada jiných onemocnění. Syfilis je třeba odlišit zejména od roztroušené sklerózy, kde může napodobit laboratorní i klinický projev včetně mnohočetných lézí v CNS a její typické remise a exacerbace (19). Deficit vitamínu B₁₂ se může projevovat nejen ataxií připomínající tabes dorsalis, ale rovněž řadou dalších psychických a neurologických poruch, takže v některých případech může být odlišení obtížné. U neurosyfilis se rovněž mohou objevit parkinsonské příznaky. Od syfilis je třeba odlišit epilepsii, ať již primární či sekundární, mozková krvácení a nádory. Jakoukoliv cévní mozkovou příhodu, zejména u mladších jedinců, a nepřítomnost rizikových faktorů, jako je hypertenze a hypercholesterolemie, je třeba vyšetřit, zda není syfilitické etiologie. Encefalitidy mohou být syfilitické etiologie. U štítné žlázy byly popsány případy gumat prezentujících se jako adenom štítné žlázy. Z autoimunních onemocnění je třeba myslet zejména na systémový lupus erytematodes, sarkoidózu, ale i na limbickou encefalitidu. Z kardiálních poruch se objevuje insuficience aorty a tvorba aneurysmat. Nejvíce je postižena ascendentní aorta s potenciální poruchou aortální chlopně. Byly popsány případy pacientů s tabes dorsalis a peptickým vředem (18), proto pacienti s peptickým vředem v rizikových skupinách a s dalšími doprovodnými příznaky je vhodné vyšetřit pro možnost syfilitického postižení. Traumatické poškození mozku se také může projevovat osobnostními změnami, depresí či naopak manickými epizodami a demencí.

Léčba

Kauzální léčbou neurosyfilis je penicilin. V současné době jsou doporučovány dva způsoby léčby. Prvním způsobem je podávání krystalického penicilinu G v dávce 3–4 MU i.v. každé 4 hodiny po dobu 10–14 dnů (20). Druhou možností je podávat současně prokain penici-

lin G v dávce 2,4 MU i.m. 1× denně a současně 500 mg Probenecidu p.o. 4× denně po dobu 10–14 dní. Léčba sekundárních syfilitických projevů je symptomatická.

Závěr

Neurosyfilis je závažné onemocnění, jehož klinický obraz je proměnlivý a vždy je na něj třeba myslet u pacientů z rizikových skupin (nechráněná sexuální aktivita, abúzus psychoaktivních látek) se zvláštním, netypickým průběhem somatického onemocnění. Rovněž ale i u pacientů s typickým průběhem choroby s přidruženou neurologickou symptomatikou. VDRL a RRR by měli být běžným screeningovým nástrojem u všech hospitalizovaných psychiatrických pacientů. Nediagnostikovaná neurosyfilis má významný dopad na kvalitu života infikovaného jedince a celkový průběh onemocnění.

Literatura

1. Lukehart SA, Hook EW, 3rd, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988; 109: 855–862.
2. Raiziss GW, Severac M. Rapidity with which *Spirochaeta pallida* invade the bloodstream. *Arch Derm Syphilol* 1937; 35: 1101–1109.
3. Collart P, Franceschini P, Durel P. Experimental rabbit syphilis. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 389–400.
4. Keidel A, Moore JE. Studies in asymptomatic neurosyphilis I: A tentative classification of early asymptomatic neurosyphilis. *Arch Neurol Psychiatry* 1921; 6: 286–291.
5. Moore JE. Asymptomatic neurosyphilis V: A comparison of early and late asymptomatic neurosyphilis. *Arch Derm Syphilol* 1928; 18: 99–108.
6. Merritt HH. The early clinical and laboratory manifestations of syphilis of the central nervous system. *N Engl J Med* 1940; 223: 446–450.
7. Moore JE. The relation of neurorecurrences to late syphilis: A clinical study of eighty-one cases. *Arch Neurol Psychiatry* 1929; 21: 117–136.
8. Moore JE. The modern treatment of syphilis, 2nd ed. Baltimore: Charles C. Thomas, 1943.
9. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material: A review and appraisal. *J Chronic Dis* 1955; 2: 311–344.
10. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB Jr. The Tuskegee study of untreated syphilis: The 30th year of observation. *Arch Intern Med* 1964; 114: 792–798.
11. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. Neurosyphilis. New York: Oxford University Press, 1946.
12. Adams RD, Merritt HH. Meningeal and vascular syphilis of the spinal cord. *Medicine* 1944; 23: 181–214.
13. Stokes JH. Modern clinical syphilology. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1926.
14. Merritt HH, Moore M. The Argyll Robertson pupil: An anatomic-physiologic explanation of the phenomenon, with a survey of its occurrence in neurosyphilis. *Arch Neurol Psychiatry* 1933; 30: 357–373.
15. Dewhurst K. The neurosyphilitic psychoses today: A survey of 91 cases. *Br J Psychiatry* 1969; 115: 31–38.
16. Romberg EH. Pupillary disturbances in tabes. *Zeitschrift Fur Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie* 1939; 165: 369–372.
17. Weinert LS, Scheffel RS, Zoratto G, Samios V, Jeffmann MW, Dora JM, Goldani LZ. Cerebral syphilitic gumma in HIV-infected patients: Case report and review. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 62–64.
18. Kofman O. The changing pattern of neurosyphilis. *Can Med Assoc J* 1956; 74: 807–812.
19. Hotson JR. Modern neurosyphilis: A partially treated chronic meningitis (Medical Progress). *West J Med* 1981; 135: 191–200.
20. Centers for Disease Control and Prevention; Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1–94.

Článek doručen redakci: 7. 4. 2015
Článek přijat k publikaci: 21. 4. 2015

MUDr. Michal Vodička

Psychiatrické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.
Boženy Němcové 54, 370 01 České Budějovice
vodicka.michal@gmail.com