

Sambor Grygorczuk, Sławomir A. Pancewicz, Anna Moniuszko, Piotr Czupryna, Joanna Zajkowska, Maciej Kondrusik

PORAŻENIE POSTĘPUJĄCE W PRZEBIEGU POCZĄTKOWO NIE-ROZPOZNANEJ KIŁY OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO – OPIS PRZYPADKU

GENERAL PARESIS IN COURSE OF PREVIOUSLY UNDIAGNOSED CENTRAL NERVOUS SYSTEM SYPHILIS – CASE REPORT

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Mimo niskiej zapadalności kiła jest chorobą zakaźną nadal obecną w naszym kraju i musi być brana pod uwagę w różnicowaniu zaburzeń ze strony różnych narządów i układów, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Dotyczy to również objawowych postaci kiły trzeciorzędowej, których rozpoznanie może być obecnie trudne ze względu na ich rzadkość i tendencję do ujawniania się po wieloletnim okresie bezobjawowym, co sprawia, że związek z narażeniem na zakażenie i ewentualnymi wczesnymi objawami zakażenia jest mało uchwytny. Przedstawiamy przypadek pacjenta z klasycznym obrazem porażenia postępującego (*paralysis progressiva*), u którego do rozpoznania doszło ze znacznym opóźnieniem, a pierwszą przesłanką do odpowiednio ukierunkowanej diagnostyki był fałszywie dodatni wynik przesiewowego badania serologicznego w kierunku boreliozy z Lyme.

Słowa kluczowe: kiła trzeciorzędowa, kiła miąższowa, porażenie postępujące

ABSTRACT

Syphilis is relatively rare in Poland at present, but it still must be taken into consideration in differential diagnosis of central nervous system (CNS) disorders. Late symptomatic (tertiary) manifestations of the disease may be difficult to recognize due to their rarity and tendency to manifest after many years of asymptomatic infection, which makes the connection with epidemiologic risk factors and symptoms of the primary infection hardly traceable. We describe a case of patient with a classic presentation of a parenchymal CNS syphilis presenting as general paresis, which was diagnosed with a delay and only after extended serological diagnostics had been prompted by false positive results of screening serologic test for Lyme disease.

Key words: tertiary syphilis, parenchymal CNS syphilis, general paresis

WSTĘP

Mimo że w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat w krajach rozwiniętych nastąpił istotny spadek zapadalności na kiłę, choroba ta jest nadal notowana na całym świecie. Ponadto późne (trzeciorzędowe) objawy kliniczne kiły, które w przeszłości rozwijały się ostatecznie u około 30% zakażonych osób, od czasu rozpowszechnienia się antybiotykoterapii stały się w krajach rozwiniętych rzadkością. Późne zakażenie rozpoznawane jest najczęściej w postaci latentnej, dzięki przesiewowym badaniom serologicznym (1,2). Na białostockożyźnie w latach 1999-2004 zapadalność na kiłę późną wynosiła 0,15–0,6 na 100 tys. ludności, co odpowiada 8 wykrytym w całym tym okresie przypadkom, z czego 7 były to zakażenia bezobjawowe, rozpoznane

w wyniku badań przesiewowych lub u partnerów osób zakażonych (3). W całej Polsce w 2005 r. współczynnik zapadalności wynosił ogółem 1,12 na 100 tys., w tym na kiłę późną - 0,53, a województwo podlaskie należało do obszarów o najniższej zapadalności (1). Liczba wykrywanych zachorowań zmalała w latach 1999-2004, co może być skutkiem raczej ograniczenia liczby wykonywanych badań niż rzeczywistej poprawy sytuacji epidemiologicznej (spadek do około 1/3 poprzednio wykonywanych badań w latach 1999-2004, związany z mającymi miejsce w tym czasie zmianami prawnymi i organizacyjnymi) (3). Na tym tle szczególnie niepokojąca jest tendencja do ponownego wzrostu zapadalności (o 12%) zaobserwowana w roku 2006 (4). Zaniechanie powszechnych przesiewowych badań serologicznych zwiększa rolę diagnostyki prowadzonej ze wskazań

klinicznych; zarazem rzadkość występowania późnych klinicznych objawów kiły sprawia, że właściwa etiologia może nie być brana pod uwagę we wstępnej diagnostyce, a rozpoznanie opóźnione.

Przedstawiamy przypadek pacjenta z objawową postacią kiły późnej ośrodkowego układu nerwowego (oun), u którego właściwe rozpoznanie ustalone zostało po około 6 miesiącach od chwili wystąpienia objawów klinicznych.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 48-letni, zawodowy kierowca, z wieloletnim wywiadem łuszczyca, ponadto w wywiadzie z urazem głowy przed 2 laty (wypadek samochodowy), został skierowany do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji z powodu otępienia, zaburzeń mowy oraz szumów usznych nasilających się od około 6 miesięcy. Dotychczasowa diagnostyka, prowadzona m.in. pod opieką poradni neurologicznej i laryngologicznej, nie wykazała przyczyny narastających nieprawidłowości. Bezpośrednim powodem skierowania do Kliniki był dodatni wynik badania serologicznego na obecność przeciwciał IgM i IgG przeciwko *Borrelia burgdorferi sensu lato*, który stał się podstawą podejrzenia neuroboreliozy pod postacią zapalenia mózgu (mimo braku wywiadu pokłucia albo ewidentnego narażenia na kontakt z kleszczami).

Przy przyjęciu chory w stanie ogólnym dobrym, niegorączkujący, przytomny, kontakt utrudniony ze względu na zaburzenia mowy (zacinanie się, echolalia, utrudniony dobór słów). Z odchyień od normy w badaniu przedmiotowym stwierdzono anizokorię ($P > L$), brak odruchu podeszwowego po stronie prawej, a także pojedyncze ogniska łuszcycowe na powierzchni wyprostnej dużych stawów kończyn. W ocenie psychologicznej – pacjent spowolniały, apatyczny, bez inicjatywy, niepełna orientacja co do czasu i miejsca, trudności w rozumieniu i spełnianiu prostych poleceń, drażliwość i labilność emocjonalna. W testach neuropsychologicznych (test Bentona, test Bender) stwierdzono znaczne obniżenie funkcji poznawczych w zakresie koordynacji wzrokowo-ruchowej, percepcji wzrokowej, pamięci wzrokowej. W teście MMSE (*Mini-Mental State Examination*) wynik 7/30 pkt., wskazujący na zaburzenia sfery poznawczej o charakterze otępiennym. Bez wytwórczych objawów psychotycznych. W MRI głowy wykonanym miesiąc przed przyjęciem stwierdzono zaawansowany zanik korowo-podkorowy z poszerzeniem wewnątrzczaszkowych przestrzeni płynowych, w istocie białej półkuli mózgu dość liczne, różnej wielkości ogniska prawdopodobnie naczyniopochodne położone okołokomorowo i podkorowo, zmiany okołokomorowo-

we o charakterze zlewającym się w okolicach rogów potylicznych komór bocznych.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych obserwowano mierne podwyższenie parametrów stanu zapalnego: OB po godzinie 44 mm, leukocytoza 11,9 tys. (w tym 79% neutrofilii), poza tym bez nieprawidłowości. Wykonano diagnostyczną punkcję łądźwiową, uzyskując płyn mózgowo-rdzeniowy (pmr) z umiarkowaną pleocytozą jednojądrzastą i nieznacznie podwyższonym stężeniem białka (tabela I). Powtórzone badania serologiczne w kierunku boreliozy z Lyme i kleszczowego zapalenia mózgu dały wyniki ujemne w obu klasach przeciwciał zarówno w surowicy, jak i w pmr. Nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-HIV. Przeciwciała przeciwko *Toxoplasma gondii* w klasie IgG obecne w surowicy w niskim mianie (7,0 U/ml), w klasie IgM – nieobecne - wynik typowy dla przebytego zakażenia, brak przesłanek mogących sugerować możliwość reaktywacji.

Przebieg i obraz kliniczny choroby, ani zebrany od najbliższej rodziny wywiad nie wskazywały też na możliwość zapalenia mózgu o etiologii gruźliczej. Ze względu na niejasną etiologię, z cechami klinicznymi zapalenia mózgu i obrazem MRI sugerującym proces naczyniopochodny, rozpoczęto diagnostykę w kierunku ewentualnych przyczyn autoimmunologicznego zapalenia naczyń. Stwierdzono obecność przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (p-ANCA) w osoczu, jednocześnie jednak nie obserwowano jakichkolwiek innych, poza zajęciem oun, klinicznych ani laboratoryjnych wykładników *vasculitis*, mogących potwierdzić podejrzenie guzkowego zapalenia naczyń. Nie stwierdzono obecności innych frakcji autoprzeciwciał ani nieprawidłowości w zakresie frakcji immunoglobulin i układu dopełniacza.

Równoległe z prowadzoną diagnostyką kontynuowano leczenie empiryczne rozpoczęte przy przyjęciu: antybiotykoterapię ceftriaksonem w dawce 2,0 g na dobę i leczenie przeciwwirusowe acyklowirem, oraz leczenie objawowe i przeciwobrzękowe (haloperidol, promazyna, deksametazon), uzyskując niewielką poprawę stanu psychicznego. W kontrolnej punkcji łądźwiowej po 2 tygodniach obserwowano tendencję do normalizacji parametrów pmr (tab. I).

W 21 dobie hospitalizacji wystąpiło nasilenie zaburzeń świadomości z pobudzeniem i agresją – chory był całkowicie zdezorientowany, niedorzeczny w wypowiedziach, pobudzony psychoruchowo, agresywny, doznawał halucynacji wzrokowych i słuchowych. Po konsultacji pacjenta przekazano do Oddziału Psychiatrycznego celem intensyfikacji leczenia przeciwpsychotycznego.

Po 9-dniowej hospitalizacji w Oddziale Psychiatrycznym, w czasie której kontynuowano antybiotykoterapię ceftriaksonem, pacjent został ponownie przyjęty

Tabela I. Wyniki badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego
Table I. General examination of the cerebrospinal fluid

Data Date	wygląd makroskopowy macro- scopic features	cytoza / ml cytosis (cells per ml)	białko protein (mg/dl)	albumina albumin (mg/dl)	odczyn Pandy/ego Pandy sign	glukoza glucose (mg/dl)
15.09.	wodjasny, klarowny colorless, transparent	52 (monocyty -1%, limfocyty-99%)	58,1	36	++	48
29.09.	wodjasny, klarowny colorless, transparent	20 (monocyty-17%, limfocyty- 83%)	47	34	+	60
13.11	wodjasny, klarowny colorless, transparent	7	47		-	45

do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji w stanie poprawy, bez ostrych produkcji psychopatologicznych, zorientowany co do czasu i miejsca, spowolniały, z powierzchownym kontaktem. W badaniu przedmiotowym nie obserwowano ogniskowych objawów neurologicznych. W czasie pobytu chorego na Oddziale Psychiatrycznym uzyskano wynik zleconego bezpośrednio przed jego przekazaniem badania serologicznego w kierunku kiły, z wysoce dodatnimi odczynami nieswoistymi i swoistymi (tabela II). Na tej podstawie wysunięto podejrzenie kiły oun, a w dalszym leczeniu zastosowano penicylinę krystaliczną w dawce 24 mln j./d i.v., haloperidol, diazepam i piracetam. W kolejnych tygodniach obserwowano powolną poprawę stanu psychicznego. W kontrolnej punkcji lędźwiowej po upływie 25 dni leczenia penicyliną uzyskano pmr o granicznych parametrach (tabela I).

Pacjenta wypisano do domu po ukończeniu 30-dniowego leczenia penicyliną. Przy wypisie mimo ewidentnej poprawy stanu psychicznego utrzymywały

się zaburzenia otępienne wymagające dalszej kontroli psychiatrycznej.

Wywiad epidemiologiczny nie ujawnił źródła i czasu zakażenia – ze względu na otępienie i prawdopodobnie wieloletni przebieg choroby - nie było możliwe uzyskanie wiarygodnych danych na ten temat. Nie-swoiste odczyny serologiczne u członków najbliższej rodziny dały wyniki ujemne.

DYSKUSJA

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (*lues nervosa*) może wystąpić w okresie kiły drugorzędowej lub trzeciorzędowej i mieć charakter bezobjawowy (częściej) lub objawowy. Do zakażenia oun dochodzi we wczesnym okresie choroby, zwykle w ciągu pierwszych dni lub tygodni od zakażenia. U pacjentów z bezobjawową kiłą oun nie występują objawy neurologiczne, natomiast stwierdza się zmiany zapalne w badaniu ogólnym pmr – zjawisko to może dotyczyć około 40% chorych z objawami kiły pierwszo- i drugorzędowej oraz około ¼ osób z klinicznie bezobjawową (latentną) późną infekcją (2).

Objawowa kiła układu nerwowego może przybrać postać:

- kiły oponowo-naczyniowej, w obrębie której można wyodrębnić:
 - kiłowe zapalenie opon mózgowych
 - kiłę oponowo - naczyniową
 - kiłę naczyniową mózgu lub rdzenia
 - porażenie rdzeniowe Erba
 - zapalenie i zanik nerwu wzrokowego
 - zapalenie i uszkodzenie nerwu słuchowego
 - kilak mózgu lub rdzenia
- kiły mięszkowej układu nerwowego (wiąd rdzenia, porażenie postępujące, postać mieszana).

W zależności od okresu wystąpienia objawów kiły oun przybiera najczęściej postać :

- kilka miesięcy do 1 roku – kiły oponowej w postaci ostrego kiłowego zapalenia opon mózgowych (*meningitis luetica acuta*)

Tabela II. Wyniki badań serologicznych w kierunku kiły.
Table II. Results of serologic examinations.

	Odczyny nieswoiste		Odczyny swoiste			Data Date
	USR	VDRL	FTA	FTA-ABS	TPHA	
surowica serum	+++	+++ 1/16	+++ 1/4000	+++	+++	26.09.2008
pmr csf		-	+ 1/450		+++ 1/4	26.09.2008
surowica serum	+++	+++ 1/16	+++ 1/1300	+++	+++ 1/5120	15.10.2008
surowica serum	+++	+++ 1/8	+++ 1/1300	+++	+++ 1/5120	13.11.2008

VDRL – mikroskopowy test kłaczkowania (*Veneral Disease Research Laboratory*)

USR – makroskopowy test kłaczkowania z nieogrzewaną surowicą (*Unheated Serum Reagin*).

FTA-ABS – test immunofluorescencji krętków w modyfikacji absorpcyjnej (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorbent Test*)

TPHA – test hemaglutynacji (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*)

- średnio około 7 lat – kiły oponowo-naczyniowej mózgu i rdzenia (*lues meningovascularis cerebri et medullae spinalis*)
- średnio około 20 lat – porażenia postępującego (*paralysis progressiva*)
- średnio około 25 lat – wiału rdzenia (*tabes dorsalis*) (5)

Trzeciorzędowe objawy kliniczne kiły oun rozwijają się u 4-7% nie- leczonych osób z późną infekcją, po długotrwałym okresie latencji, i bez antybiotykoterapii mają przebieg postępujący (2). Objawami porażenia postępującego są zmiany osobowości, zaburzenia nastroju i intelektu, upośledzenie pamięci krótkotrwałej, zaburzenia mowy, orientacji oraz omamy i urojenia. Z charakterystycznych objawów neurologicznych należy wymienić objaw *Argylla-Robertsona* polegający na występowaniu wąskiej, nieregularnej źrenicy o zachowanej reakcji na akomodację i braku reakcji na światło; obserwuje się też wzmożenie odruchów ścięgnistych. Objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych są nieobecne. W wiału rdzenia dominują objawy zajęcia kolumn tylnych rdzenia, korzeni grzbietowych i zwojów czuciowych nerwów rdzeniowych, pod postacią ataksji, zaburzeń chodu i czucia głębokiego (2).

U omawianego chorego obecny był zespół zaburzeń psychicznych i neurologicznych, charakterystycznych dla porażenia postępującego. W badaniu ogólnym pmr stwierdzono pleocytozę z przewagą komórek jednojądrzastych oraz podwyższone stężenie białka, co również odpowiada etiologii kiłowej. Badanie ogólne i serologiczne pmr ma duże znaczenie u chorych z już rozpoznaną kiłą: jest zalecane u pacjentów z dodatnimi odczynami kiłowymi i objawami neurologicznymi, z jakimikolwiek objawami kiły trzeciorzędowej spoza oun (kilaki, zajęcie układu sercowo-naczyniowego), w razie niepowodzenia leczenia i u wybranych pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV (2,6).

Diagnostyka serologiczna kiły opiera się na odczynach serologicznych:

- klasycznych (nieswoistych: odczyn *Wassermann*, VDRL, USR), w których antygenem jest fosfolipid kardiolipina, charakteryzujących się niższą swoistością i stosowanych jako testy przesiewowe.
- krętkowych (swoistych) - opartych na antygenach krętkowych; do grupy tej zalicza się: odczyn *Nelsona-Mayera*, odczyn immunofluorescencji i jego modyfikacje (FTA, FTA-ABS), odczyn hemaglutynacji (TPHA).

W ocenie nasilenia się zakażenia lub jego ustępowania po leczeniu wykorzystywane są modyfikacje ilościowe odczynów klasycznych albo krętkowych (7).

Rozpoznanie kiły oun opiera się na obecności typowych objawów klinicznych, badaniu ogólnym pmr oraz ocenie odczynów serologicznych w równocześnie pobranej próbce pmr i osocza (6). Rozpoznanie jest

pewne przy dodatnim odczynie VDRL w pmr albo przy dodatnich wynikach odczynów krętkowych w połączeniu z liczbą komórek jednojądrzastych $> 10 \text{ mm}^3$ i wskaźnikiem przeciwciał IgG $> 0,7$ lub IgM $> 0,1$. Czulość odczynu VDRL w pmr, ujemnego w przedstawionym przypadku, jest niewielka i nie przekracza 30% (2,6).

Fałszywie dodatnie odczyny w kierunku boreliozy z Lyme w teście immunoenzymatycznym o niskiej swoistości były u opisanego pacjenta prawdopodobnie wynikiem reakcji krzyżowych pomiędzy antygenami krętków *Borrelia* i *Treponema*. Jest to zjawisko częste, które musi być brane pod uwagę zwłaszcza wobec dużej obecnie dostępności i częstego wykonywania badań serologicznych w kierunku boreliozy. Sytuacja ta zwraca uwagę na konieczność poparcia rozpoznania boreliozy z Lyme wywiadem epidemiologicznym, a także przeprowadzania badań przesiewowych testem o potwierdzonej wiarygodności i w razie wątpliwości potwierdzenia wyniku dodatniego metodą Western-blot i/lub poprzez wykluczenie możliwych przyczyn wyników fałszywie dodatnich (8). Jakkolwiek borelioza z Lyme jest w Polsce chorobą dość częstą (4) nasilone nieprawidłowości ze strony oun, porównywalne ze stwierdzonymi u opisanego pacjenta, stanowią skrajną i rzadko obserwowaną jej postać, zwłaszcza w dobie powszechnej świadomości zagrożenia i stosowania antybiotykoterapii już w stadium rumienia wędrującego.

Rozpoznanie kiły układu nerwowego zasugerować mogą również wyniki badań obrazowych oun, przede wszystkim MRI. U opisywanego pacjenta w MRI obserwowano zaawansowany zanik korowo-podkorowy oraz dość liczne, różnej wielkości ogniska prawdopodobnie naczyniopochodne położone okołokomorowo i podkorowo w istocie białej półkul mózgu. Jest to zgodne z obserwacjami *Brightbilla* i wsp., według których najczęstszymi zmianami obserwowanymi w MRI są zaniki korowo-podkorowe (37%), udar mózgu (25%) oraz niespecyficzne ubytki w istocie białej mózgu (20%) (9).

Penicylina stanowi lek z wyboru we wszystkich postaciach i okresach kiły nabytej. Penicylina krystaliczna stosowana jest w dawce 18-24 mln j./d w 6 dawkach podzielonych lub we wlewie ciągłym. Alternatywnie można podawać penicylinę prokainową 2,4 mln j./d z dodatkiem probenecidu 500 mg p.o. 4x dziennie. Okres antybiotykoterapii w kile wczesnej nie może być krótszy niż 2 tygodnie, a w kile wtórnej nawrotowej i późnej 3-4 tygodnie. Antybiotykoterapia powinna być prowadzona w warunkach szpitalnych. Ceftriakson zastosowany w leczeniu empirycznym przedstawionego pacjenta mógł się przyczynić do początkowej poprawy klinicznej i zmniejszenia zmian zapalnych w pmr – jest to lek o dobrej penetracji do oun i potwierdzonej skuteczności w innej krętkowej infekcji oun, jaką jest borelioza z

Lyme (10). Brak kontrolowanych badań oceniających skuteczność cefalosporyn w leczeniu kiły sprawia jednak, że lekiem z wyboru pozostaje penicylina (2).

W kile wczesnej wyleczalność sięga 100%, a odpowiedź na leczenie jest szybka. Stopień możliwej do osiągnięcia poprawy w zmianach naczyniopochodnych i mięszkowych zależy od obecności trwałych uszkodzeń neurologicznych (2). W przedstawionym przypadku dość szybkiej normalizacji parametrów zapalnych pmr towarzyszyła jedynie nieznaczna i opóźniona poprawa kliniczna. Badania serologiczne mają znaczenie w monitorowaniu odpowiedzi na terapię, przy czym odczyny nieswoiste zanikają po kilku miesiącach, a odczyny swoiste - po 2-3 latach od przeprowadzenia leczenia, lub nawet później (2,7).

PIŚMIENNICTWO

1. Rudnicka I, Majewski S. Choroby przenoszone drogą płciową w Polsce w 2005 roku w świetle danych z 2004 roku. *Przegl Epidemiol* 2006; 60:533-540.
2. Lukehart SA. Syphilis. W: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL i in, red. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, Med Publ Div., 2005.
3. Jakubowski A, Soszka-Jakubowska M, Serwin AB, Chodynicka B. Profilaktyczne badania serologiczne w kierunku kiły na białostocczyźnie w latach 1994 – 2004. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: supl. 1: 51-7.
4. Stefanoff P, Rosińska M, Zieliński A. Epidemiologia chorób przenoszonych przez kleszcze w Polsce. *Przegl Epidemiol* 2006; 60, supl. 1: 151-159
5. Carr J. Neurosyphilis. *Pract Neurol* 2003;3:328-341.
6. Chodynicka B, Serwin A. Krętkowice ośrodkowego układu nerwowego – trudności diagnostyczne. Kiła układu nerwowego. *Przegl Epidemiol* 2008; 62, supl. 1, 169.
7. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Inf* 2005;81:448-452.
8. Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, i in. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 484-509.
9. Brightwill TC, Ihmeidan IH, Post MJD, i in. Neurosyphilis in HIV-positive and HIV-negative patients: neuroimaging findings. *AJNR am J Neuroradiol* 1995; 16: 703-711.
10. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, i in. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2006; 43:1089-1133.

Otrzymano: 26.05.2009 r.

Zakwalifikowano do druku: 25.06.2009 r.

Adres do korespondencji:

Dr n.med. Sambor Grygorczuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

15-540 Białystok, ul.Żurawia 14, blok E

Tel.085 7409-514

e-mail: neuron@umwb.edu.pl