

Případ časně neurosyfilis s neurokognitivní poruchou

Case of Early Neurosyphilis with Neurocognitive Impairment

Vážená redakce, rostoucí výskyt pohlavně přenosných nákaz při současné změně jejich klinického obrazu představuje velkou diagnostickou výzvu. Pohlavně přenosné nákazy se totiž neprojevují pouze učebnicovými příznaky, ale mohou je provázet vzácnější formy postižení. Mezi méně obvyklé projevy akutního stadia významných pohlavně přenosných nákaz tak patří neurologická a psychiatrická symptomatologie. To je patrné například u akutní infekce vyvolané lidským virem imunodeficiency (HIV), která se může několik týdnů po nákaze HIV projevit jako serózní meningoencefalitida provázená zmateností nebo agitovaností [1,2]. Podobně se tyto příznaky mohou objevit při syfilis, jejíž výskyt je v současné době v ČR přibližně 2x vyšší, než je počet nově diagnostikovaných případů HIV infekce [3]. Ačkoliv jsou neurologické projevy syfilis vztahovány především k jejímu terciárnímu či kvartérnímu stadiu, mohou provázet stadium primární i sekundární [4]. Z těchto důvodů a při nepříznivé epidemiologické situaci je tak nutné v rámci diferencially diagnostické rozvahy u pacientů s neuropsychiatrickými projevy zvažovat i neurosyfilis.

Uvedenou situaci dokumentuje kazuistika 49letého pacienta, který byl v září 2015 vyšetřen pro 3 měsíce trvající střídání nálad a poruchy soustředění a paměti. Nemocného vyšetřil neurolog, který v orientačním testu Mini Mental State Exam zaznamenal selhávání pozornosti, paměti, výbavnosti, počítání, čtení a splnění příkazu. Současně bylo provedeno vyšetření CT mozku, které nezjistilo patologický nálezu. Pacienta týž den vyšetřil psychiatr. Popsal lehkou kognitivní poruchu a hypoprosexii s doporučením vyloučit organickou etiologii obtíží. V říjnu 2015 proběhla MR mozku s nálezem mírné dilatace komorového systému s hyperintenzitami kolem postranních komor, které naznačovaly transependymální přestup. Doplněná vyšetření EEG a ultrazvuk karotických tepen byly bez patologického nálezu. Poté

neurolog doporučil vyšetření protilátek proti lymeské borrelióze a HIV (ty byly negativní) a skriningový test na syfilis, který prokázal jak nespecifické antikardiolipinové netreponemové protilátky imunoturbidimetry testem RPR (Rapid Plasma Reagin), tak celkové treponemové protilátky pomocí elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy. Výsledek byl následně potvrzen v Národní referenční laboratoři (NRL) pro diagnostiku syfilis, kde byla zjištěna pozitivita RPR v titru 1 : 64 a treponemové protilátky třídy IgM stanovené pomocí testu 19S IgM SPHA (Solid Phase HaemAdsorption) byly rovněž pozitivní v titru 1 : 256. Pacient byl poté vyšetřen dermatovenerologem, u kterého zcela negoval jakékoliv rizikové chování, a byl přeložen na kliniku infekčních nemocí, kde dominovaly změny chování s patologickou euforií a sklony k paranoie. Za hospitalizace byla provedena lumbální punkce se serózním nálezem v mozkomíšním moku (MM), ve kterém byla rovněž zjištěna přítomnost netreponemových i treponemových protilátek hodnocená NRL jako jejich intratékální syntéza (tab. 1). Toto vedlo ke stanovení diagnózy neurosyfilis, pro kterou byla zahájena léčba intramuskulárně podávaným prokainem penicilinem ve vzestupných dávkách jako prevence Jarischovy-Herxheimerovy reakce. Po třech dnech této léčby byl podán krystalický penicilin intravenózně v denní dávce 20 mil. jednotek. Pro vyloučení dalších organických postižení při syfilis bylo provedeno echokardiografické vyšetření s normálním nálezem na srdci, doplněné oční vyšetření prokázalo pouze bilaterální akutní konjunktivitidu, která byla léčena kapkami s dexametazonem a tobramycinem. V prosinci 2015 bylo provedeno kontrolní psychiatrické vyšetření s nálezem kolísavě zmateného myšlení s naznačenou paranoiditou, neadekvátností v projevu a chování, nadnesenou forií, poruchami paměti a dysomnií. Do medikace byl zaveden olanzapin na noc. Léčba intravenózním penicilinem byla po 3 týdně

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Holub

Klinika infekčních nemocí
1. LF UK a ÚVN – VFN Praha



prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí
1. LF UK a ÚVN – VFN Praha
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: michal.holub@uvn.cz

Přijato k recenzi: 13. 5. 2017
Přijato do tisku: 12. 10. 2017

nech ukončena jednorázovou intramuskulární aplikací depotního penicilinu. Během hospitalizace se celkový stav pacienta zlepšil a nemocný byl propuštěn do domácího léčení. Při neuropsychologickém vyšetření v březnu 2016 byly zjištěny snížená adaptabilita a mentální flexibilita, narušení exekutivních funkcí, snížená výbavnost slov z dlouhodobé paměti a omezená kapacita pracovní paměti. Tento nálezu plně odezněl v březnu 2017. V rámci povinné dermatovenerologické dispenzarizace byla nemocnému týden po propuštění z hospitalizace aplikována ještě jedna dávka depotního penicilinu a u pacienta jsou pravidelně monitorovány sérové hladiny protilátek, které postupně klesají.

Škála příznaků neurosyfilis je natolik široká, že diagnostika činí obtíže i zkušenému lékaři. Situaci komplikuje rovněž fakt, že k po-

Tab. 1. Cytologický a biochemický náález v mozkomíšním moku.

Parametr (jednotky)	Hodnoty	Referenční meze
bílkovina (g/l)	0,563	0,2–0,45
glukóza (mmol/l)	4,03	2,2–4,2
laktát (mmol/l)	2,04	1,2–2,1
polymorfonukleáry (buňky × 10 ⁶ /l)	4	0–4
mononukleáry (buňky × 10 ⁶ /l)	27	0–8
erytrocyty (buňky × 10 ⁶ /l)	0	0–100
netreponemové protilátky	test VDRL 1 : 4 pozitivní	negativní
treponemové protilátky	test TP-PA pozitivní	negativní
	test TPHA 1 : 1 280 pozitivní	negativní
	test FTA-ABS IgG 1 : 536 pozitivní	negativní
	test 19 IgM SPHA 1 : 4 hraniční	negativní

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory; TP-PA – Treponema Pallidum Particle Agglutination; TPHA – Treponema Pallidum HaemAgglutination; FTA-ABS IgG – Fluorescent Treponema Antibody-Absorption; 19S IgM SPHA – Solid Phase HaemAdsorption

stížení centrálního nervového systému (CNS) nedochází u každého pacienta se syfilis, přičemž neurosyfilis se rozvíjí přibližně u 30 % neléčených pacientů. Nepříznivou roli v diagnostice postižení CNS *Treponema pallidum* hraje i to, že se neurosyfilis objevuje ve všech stádiích infekce. V primárním stadiu, jehož inkubační doba trvá 10–90 dnů od nákazy, se tak může objevit časná syfilitická meningoencefalitida, která je však významně častější ve stadiu sekundárním s inkubační dobou 4–10 týdnů po nákaze. Při mnohaleté perzistenci aktivní syfilitické infekce se může rozvinout chronická syfilitická meningoencefalitida a po více než 15 letech neléčené nákazy se u přibližně 20 % nemocných může objevit pozdní neurosyfilis [5]. Mezi příznaky pozdní neurosyfilis patří tabes dorsalis, generalizované parézy, progresivní demence, změny osobnosti a poruchy chování. Právě poslední tři symptomy u našeho pacienta dominovaly, což iniciálně vedlo k podezření na mnohaletou aktivní infekci *T. pallidum*. K této úvaze vedlo i to, že časná syfilitická meningoencefalitida je buď asymptomatická, nebo je provázena bolestí hlavy, případně se

projevuje jako cerebrovaskulární příhoda [6]. Rovněž kognitivní deficit a hypoprosexie zjištěné u našeho nemocného jsou u časně neurosyfilis, pro kterou jednoznačně svědčily vysoké titry časných treponemových protilátek v séru, velmi neobvyklé. To dokresluje soubor tří raritních případů časně neurosyfilis z Kanady s dominujícím neurokognitivním postižením [7]. Je také vhodné uvést, že stanovit diagnózu neurosyfilis je často problematické. Za jednoznačně prokázanou se neurosyfilis považuje při průkazu intratékální syntézy treponemových protilátek v MM, což je ale přísné kritérium s omezenou senzitivitou [8]. Častěji je proto diagnóza neurosyfilis pouze pravděpodobná, založená na průkazu netreponemových a/nebo treponemových protilátek v krvi při současné přítomnosti alespoň jednoho patologického nálezu v MM zahrnujícího zvýšenou pleocytózu nebo pro-teinorachii, které nemají jinou známou příčinu [9,10].

Případ dobře dokumentuje nutnost zvažovat syfilis u sexuálně aktivních osob s nově vzniklými poruchami dlouhodobé paměti,

koncentrace a s kolísáním psychomotorického tempa, a to i přes zdánlivě negativní epidemiologickou anamnézu. V případě pacientů s rizikovou anamnézou (muži mající sex s muži, sexuální komerční pracovníci, pornoherci apod.) je skriningové vyšetření krve, které zahrnuje jeden netreponemový a jeden treponemový test, indikováno vždy. Pozitivní skriningové vyšetření se potvrzuje v NRL. Vyšetření MM je nutné u všech séropozitivních pacientů, kteří mají jakékoliv neuropsychiatrické či oční příznaky, aktivní projevy terciární syfilis (aortitida, gumata) nebo latentní syfilis při současné HIV pozitivitě. Pro neurosyfilis pak jednoznačně svědčí lymfocytární pleocytóza v MM při současném průkazu intratékální syntézy treponemových protilátek.

Literatura

1. del Saz SV, Sued O, Falcó V, et al. Acute meningoencephalitis due to human immunodeficiency virus type 1 infection in 13 patients: clinical description and follow-up. *J Neurovirol* 2008;14(6):474–9. doi: 10.1080/13550280802195367.
2. Zlámal M, Smejkal P, Tyl T, et al. Případ závažného průběhu HIV-1 meningoencefalitidy a lues secundaria. *Cesk Slov Neurol N* 2016;79/112(6):703–6.
3. ÚZIS ČR. Aktuální informace 2013(33):1–11.
4. Pícha D, Honegr K, Habanec T, et al. Infekce nervového systému. In: Beneš J et al. (eds.) *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén 2009:509–34.
5. Randolph JD, Tramont EC, Salazar JC. Syphilis (*Treponema pallidum*). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. (eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2015:2684–709.
6. Marra CM. Update on neurosyphilis. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11(2):127–34.
7. Costiniuk CT, MacPherson PA. Neurocognitive and psychiatric changes as the initial presentation of neurosyphilis. *CMAJ* 2013;185(6):499–503. doi:10.1503/cmaj.121146.
8. Vanhaecke C, Grange P, Benhaddou N, et al. Clinical and biological characteristics of 40 patients with neurosyphilis and evaluation of treponema pallidum nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis* 2016;63(9):1180–6. doi: 10.1093/cid/ciw499.
9. Public Health Agency of Canada. Canadian guidelines on sexually transmitted infections (revised January 2014). Available from URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-5-10-eng.php> (accessed 12 May 2017).
10. Salavec M, Boštková V, Vaňásková Z, et al. *Treponema pallidum*, subspecies *pallidum* – původce neurosyfilis. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2013;62(3):91–9.