



ESETISMERTETÉS CASE REPORT

Neurosyphilis vagy nem – egy differenciáldiagnosztikai kihívás esete

Csáti Anett¹ , Szok Délia¹ , Végh Rita² , Jakab Katalin² ,
Sárvári Károly Péter³ , Terhes Gabriella³ , Pásztor Gyula⁴ ,
Gaál Magdolna⁵ , Klivényi Péter¹ , Tajti János¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Neurorehabilitációs Osztály, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, Szeged

⁵Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0356> | www.elitmed.hu

Levelező szerző

(correspondent):
Dr. CSÁTI Anett,
Szegedi Tudományegyetem,
Szent-Györgyi Albert Orvos-
tudományi Kar, Neurológiai
Klinika, 6725 Szeged,
Simmelweis u. 6.
Telefon: 0662/54-53-51
E-mail:
csati.anett@med.u-szeged.hu
<https://orcid.org/0000-0003-0962-4656>

Érkezett:

2023. május 23.

Elfogadva:

2023. augusztus 8.

Paraparesis háttérében igazolódott myelitis transversa differenciáldiagnosztikai kihívást jelentő esetét mutatjuk be egy 42 éves nőbetegnél. A részletes kivizsgálás eredményeként a syphilis egyértelműen igazolódott, a myelitis háttérében a liquor mikrobiológiai eredményei, a liquor rutinvizsgálata és a klinikai tünetek alapján a valószínűsíthető neurosyphilis diagnózis volt felállítható. Esetünkben a syphilis kezelési protokollja alapján alkalmazott antibiotikum-kezelésre adott jó terápiás válasz a neurosyphilis diagnózisát valószínűsíti. Jelen esetismertetés kapcsán áttekintjük a myelopathia/myelitis differenciáldiagnosztikai lehetőségeit.

Napjainkban a syphilis világszintű terjedése miatt a témával kapcsolatos tudásunk bővítése szükséges.

Kulcsszavak: myelitis transversa, neurosyphilis, paraparesis, syphilis

Neurosyphilis or not – a case of a differential diagnostic challenge

Csáti A, MD, PhD; Szok D, MD, PhD; Végh R, MD, PhD; Jakab K, MD, PhD; Sárvári KP, MD, PhD; Terhes G, MD, PhD; Pásztor Gy, MD; Gaál M, MD, PhD; Klivényi P, MD, PhD; Tajti J MD, PhD

We report the case of a 42-year-old woman with paraparesis associated with transverse myelitis. For differential diagnostics detailed microbiological, cerebrospinal fluid (CSF) and neuroimaging examinations were performed. Syphilis was confirmed, but diagnosis of neurosyphilis was only probable based on the CSF microbiological test results. The beneficial treatment response to application of the therapeutic protocol for syphilis supported the supposed diagnosis of syphilis-associated myelitis in our case. In this case report we reviewed the differential diagnostic tools of myelopathies/myelitis.

Nowadays regarding to growing prevalence of syphilis worldwide physicians should face on its presence and medical consequences.

Keywords: transverse myelitis, neurosyphilis, paraparesis, syphilis

A syphilis (lues, vérbaj, bujakór) a *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* spirochaeta baktérium által okozott nemi betegség. A primer és szekunder syphilises betegek esetszáma 2000 óta növekszik. Az előfordulás az Amerikai Egyesült Államokban 9,5/100 000 lakos (2017)¹, míg

2021-ben ez az érték Magyarországon 8/100 000 volt². A WHO adatai szerint, mindkét nem prevalenciaaránya azonos vagy közel azonos (0,11–1,7%), de az MSM- (men who have sex with men, férfiak, akik férfiakkal szexelnek) populációban a 2013–2017-es időszakban je-

lentős emelkedés volt megfigyelhető^{1,3}. Magyarországon 2021-ben dupla annyi férfi volt érintett, mint nő (férfi n = 553, nő = 223)².

A syphilisnek jól elkülöníthető szakaszai vannak: korai (primer, szekunder és korai látens) és késői (késői látens és terciér) syphilis, valamint megkülönböztetünk terhesség alatt elszenvedett, illetve congenitalis syphilis-fertőzést. A terciér syphilis formái: gummatózis, késői cardiovascularis és késői neurosyphilis. Az ocularis és az auricularis formák a neurosyphilis részét képezhetik⁴.

A neurosyphilis az idegrendszert érintő megbetegedés, ami leggyakrabban a szekunder vagy a terciér, illetve igen ritka esetben a primer szakaszban alakulhat ki; elkülöníthető korai vagy késői típusa, valamint tünetes és tünetmentes formája⁴. A korai forma a primer infekciót követően 1–2 éven belül alakul ki, míg a késői forma ennél hosszabb idő elteltével jelentkezhet. A korai neurosyphilis többnyire tünetmentes meningitis képében zajlik, amikor mindössze a liquor pleiocytosisa utal a fertőzésre, de jelentkezhet fejfájás, meningismus, motoros agyiidegtünet, vakság vagy siketség is⁵. A késői neurosyphilis különböző lokalizációjú paresis progresszív dementiával vagy tabes dorsalis képében jelenik meg^{5,6}. A syphilisasszociált meningitis érintheti a gerincvelőt, és meningomyelitist hozhat létre⁷.⁸ A neurosyphilis előfordulása 0,47–2,1 eset 100 000 főre számítva. A korai neurosyphilis prevalenciája 1,8% az USA-ban⁵. A lehetséges és az igazolt neurosyphilis esetek prevalenciája 0,5% és 7,9% közé tehető az átlagpopulációban⁶.

Magyarországon 2021-ben az összes syphilis eset 2,3%-a neurosyphilis volt².

A myelitis transversa akut szegmentális gerincvelői gyulladás. Ritka kórkép, incidenciája 1–5 eset/1 000 000 fő/év. Akut vagy szubakut gerincvelői funkciózavarral jár, ami megnyilvánulhat végtaggyengeség, szenzoros és/vagy vegetatív zavar formájában az érintett gerincvelői szegmentum alatt. A myelitis transversa megjelenhet önálló kórképként is, például poszt- vagy parainfekciózus szövődményként vagy neuroinfektológiai betegségek részeként^{9,10} (**1. táblázat**).

Jelen munkánkban egy 42 éves, myelitis transversában szenvedő, parapareticus nőbeteg differenciáldiagnosztikai kihívást jelentő esetét ismertetjük.

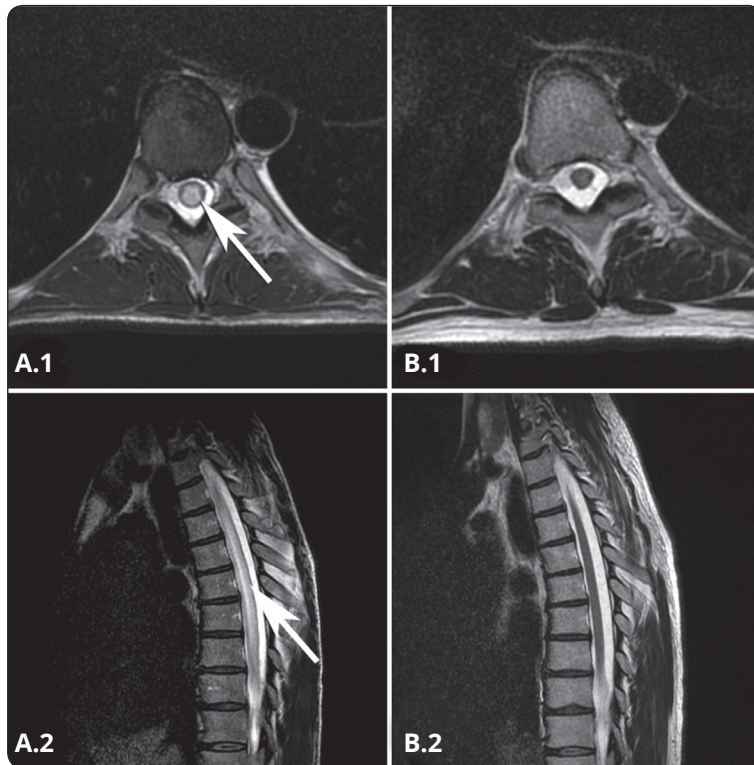
Esetbemutató

A 42 éves nőbeteg két hete kezdődött mindkét oldali alsó végtagi zsibbadás, gyengeség és vizeletelakadás miatt került felvételre. Felvételekor súlyos fokú, hipotóniás paraparesist (bal oldalon plegia, jobb oldalon 1/5 izomerő) észleltünk, testszerte renyhe inreflexekkel, kétoldali Babinski-jellel. Mindkét oldali alsó végtagon paraesthesiát, tactilis hypaesthesiát és neuropathiás fájdalmat jelzett. Vizeletretenciója és sacralis decubitus volt. Bőrtünete nem volt, a nemi szerveken kóros eltérés nem volt látható.

A natív háti gerinc-MR-vizsgálat a teljes ábrázolódott gerincszakaszon a myelonban centrálisan elmosott szé-

1. táblázat. A myelopathiák klasszifikációja^{9,10}

Myelopathiák	Traumás			
	Nem traumás	Kompresszív		
		Nem kompresszív	Vascularis	Arteria spinalis anterior szindróma Spinalis duralis arteriovenosus fistula
			Metabolikus	B ₁₂ -vitamin-hiány E-vitamin-hiány Vashiány
			Tumoros	Primer gerincvelői intramedullaris tumor Primer központi idegrendszeri lymphoma Intravascularis lymphoma
			Irradiációs	
			Myelitis	Parainfekciózus Posztinfekciózus Neuroimmunológiai vagy szisztémás autoimmun betegségasszociált gyulladásos myelitis Paraneoplasia Idiopathiás



1. ábra. (A) A Th.VIII. csigolya magasságából axiális (A.1), valamint sagittális (A.2) síkú T2-súlyozott frFSE- (fast recovery fast spin echo) felvételek. Centrális, longitudinálisan kiterjedt, elmosott szélű T2-jelintenzitás-fokozódás (nyíl) a myelonban. (B) Kontroll axiális (B.1) és sagittális (B.2) felvétel 10 héttel később. A T2-jelintenzitás-fokozódás regrediált

lú T2-jelintenzitás-fokozódást mutatott, ami a keresztmetszeti terület több mint háromnegyedét érintette (1.A ábra). A natív koponya-MR-vizsgálat eredménye negatív volt. A liquorvizsgálat pleiocytosist (10–20 sejt/ μ l, 100%-ban lymphocytá), enyhén emelkedett összfehérjeértéket (0,53 g/l) mutatott. A liquor immunológiai vizsgálatával felsőhatár-közel albuminhányados (7,7) és IgG-index (0,61), valamint izoelektromos fókuszálással a liquorban oligoklonális gammopathia (OGP) és pozitív immunblot igazolódott (a szérumban nem).

A myelopathia/myelitis lehetséges okainak (1. táblázat) vizsgálati eredményei – aquaporin-4, myelin oligodendrocyta glikoproteinellenes antitestek, paraneoplasticus antitestek, autoimmun szerológiai vizsgálatok, szérumfehérje-elektroforézis, antifoszfolipid, antinukleáris, antineutrofil citoplazma-, MCV- (mutált citrullinált vimentin) ellenanyagok, reumatoid faktor (IgG/IgA/IgM), szöveti transzglutamináz IgA/IgG, ASCA- (anti-*Saccharomyces cerevisiae*) IgG/IgA antitestek, komplement 3 és 4, B₁₂-vitamin, tumormarkerek, Quantiferon, cytomegalovírus, herpes simplex- 1/2, varicella-zoster vírus, anti-HIV- (humán immundeficiencia-vírus) 1/2 antitest és HIV-1 p24 antigén, hepatitisvírus-szerológia (A,

B, C, E), *Borrelia burgdorferi*, nyugat-nílusi vírus – negatívak voltak.

Szérumból a *Treponema pallidum* specifikus összantitest (IgG+IgM) reaktív, míg liquorból a specifikus összantitest-vizsgálat határértékű lett. A *Treponema pallidum* Rapid Plasma Reagin- (RPR) teszt 1:16 hígításig reaktív eredményt adott szérumból, ezzel szemben liquorban az RPR nem volt reaktív (2. táblázat). Western blot vizsgálat során *Treponema pallidum* IgG-pozitivitás igazolódott mind szérumból, mind liquorból azonos sávmintázattal. Minthogy mind a szérum-, mind a liquorminta Western blot vizsgálatot kapott sávmintázata megegyezett (a liquorban nem volt extrafrakció), ez alapján az intrathecalis antitestképzés *Treponema pallidum*mal szemben nem igazolódott (2. ábra).

Kezdetben autoimmun eredetű myelitist feltételezve kortikoszteroid-terápiát kezdtünk (5 nap alatt 2,5 g összdózisban intravénásan, majd 10 napig 48 mg/nap per os metilprednizolon), ami mellett klinikai javulást nem észleltünk. A pozitív szérum-*Treponema pallidum*-eredmények birtokában syphilisszociált myelitist véleményeztünk. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően az első vonalbeli kezelésként ajánlott napi 18 ME benzil-penicillin intravénás terápiát folytattunk 14 napon keresztül⁴, emellett a páciens állapota kismértékben ja-

vult, majd három hónapos rehabilitáció után paraparesise mérséklődött, jobb alsó végtagon 4/5, bal alsó végtagon proximálisan 3-4/5, distálisan 3/5 izomerő volt észlelhető. Naponta öt alkalommal végzett intermittáló önkátétrezést, a napi székletürítés habituálódott.

Kezelése harmadik hónapjában natív és kontrasztos háti gerinc-MR-felvételek alapján a myelon diffúz kiszélesedése és a kiterjedt diffúz T2-jelintenzitás-fokozódás regressziót mutatott (1.B ábra), már csak a Th.VIII.–Th.X. csigolyák magasságában ábrázolódott orsószerű kiszélesedés, ami a keresztmetszeti felvételeken dominálón a szürkeállományt érintő T2-jelintenzitás-fokozódás formájában nyilvánult meg, kontrasztthalmazás nélkül. Kontroll-liquorvizsgálattal továbbra is pleiocytosis (13–22 sejt/ μ l fehérvérsejt, 85–90%-ban lymphocytá) mellett az összfehérje-tartalom, az albuminhányados és az IgG-index normális volt. Izoelektromos fókuszálással néhány halvány identikus extrafrakció mutatkozott (mind a liquorban, mind a szérumban), az immunblot negatív volt. A kontroll-szérum-*Treponema pallidum*-RPR már csak 1:8 hígításig volt pozitív. Az anti-*Treponema pallidum* partikulaagglutináció- (MAST-) pozitivitás a szérumban a korábban lezajlott infekciónak

A releváns irodalmi adatok áttekintése alapján a neurosyphilisnek véleményezett syphilisasszociált myelitis transversás esetekben sem mutatott a liquorvizsgálat minden alkalommal reaktív VDRL-tesztet^{7,8,11}.

Szakirodalmi adatok alapján a neurosyphilis laboratóriumi vizsgálatait során szérumból elvégzett RPR- és VDRL- (Venereal Diseases Research Laboratory) tesztek szenzitivitása korai szakaszban 100%, késői szimptomás neurosyphilisben 50–75%, valamint specificitásuk késői szakaszban 90%. Ezzel szemben a liquorból a VDRL szenzitivitása 75% korai, és csupán 30–70% késői neurosyphilisben, míg specificitása 100%, amennyiben vérrel nem szennyezett a liquormintát⁵. A pozitív liquor-VDRL-eredményt a neurosyphilis megbízható jelzőjének tartják késői neurosyphilisben, azonban korai syphilisben a jelentősége kevésbé tisztázott¹². A liquorban észlelt pleiocytosis (>10 sejt/μl fehérvérsejt) a betegségnek mind a korai, mind a késői szakaszában magas szenzitivitású (100%, illetve 95%), specificitása késői szakaszban szintén igen magas (97%)⁵. Betegünkben ez az érték 10–20 sejt/μl volt. A liquorösszfehérjeteralom-emelkedés (>0,45 g/l) szenzitivitása szintén magas (korai szakaszban 90%, késői szakaszban 95%), specificitása viszont alacsony (<50%)⁵. Páciensünkben ez az érték 0,53 g/l volt.

Diagnosztikai szempontból fontos megjegyezni, hogy a *Treponema pallidum* a humán patogén baktériumok többségével ellentétben, folyékony vagy szilárd táptalajon nem tenyésztethető, valamint PCR-alapú kimutatása a liquorból alacsony szenzitivitású, így nem javasolt.

Mindazonáltal megkülönböztetünk igazolt és valószínűsíthető neurosyphilist. Igazolt neurosyphilis esetén nélkülözhetetlen a pozitív liquor-VDRL-vizsgálati eredmény, míg a valószínűsíthető neurosyphilis diagnózis felállításához a pozitív szérumszerológia mellé szükséges a neurosyphilisre utaló klinikai tünet, valamint a liquorpleocytosis vagy az emelkedett liquorösszfehérje

együttes jelenléte. Ezek alapján az esetünk valószínűsíthető neurosyphilisnek megfelelő lehet.

Konklúzió

A syphilist a régi kor betegségének tartjuk, különösen az antibiotikumok megjelenése óta. Ugyanakkor az elmúlt két évtizedben a syphilis prevalenciája fokozatosan emelkedik. A syphilis klinikai tünetei változatosak, és a neurosyphilis igazi kaméleonként viselkedik, ami a diagnózis felállítását késleltetheti. Szexuálisan aktív páciensek szokatlan és/vagy gyógyszeres terápiára nem reagáló tünetei esetén gondolni kell syphilis lehetőségére. Az infekció hátterének tisztázása céljából szerológiai vizsgálatok elvégzése javasolt, a komplett syphilis- (és HIV-) szerológia nem maradhat el. Bár a syphilis látens formában is gyakori, gyanú esetén rá kell kérdezni a testszerte vagy a tenyéren-talpon megjelenő exanthema, illetve a nemi szerveken jelentkező seb előfordulására, valamint nyirokcsomó-megnagyobbodásra. Szexuálisan aktív pácienseknél myelitis transversa esetén differenciáldiagnosztikai szempontból szintén gondolni kell *Treponema pallidum*-infekció lehetőségére.

Esetünkben a syphilis egyértelműen igazolódott, azonban a myelitis hátterében a mikrobiológiai eredmények, a liquor rutinvizsgálata és a klinikai tünetek alapján a valószínűsíthető neurosyphilis diagnózis volt felállítható.

Megjegyzendő, hogy szakirodalmi adatok alapján a myelitis transversa esetek jelentős része idiopathiás. Elfogadott vélemény, hogy nincs olyan egyértelmű klinikai jel vagy laboratóriumi eljárás, amely önmagában diagnosztikus értékű lenne a neurosyphilis diagnózisához. A részletes laboratóriumi, mikrobiológiai és képalkotó vizsgálatok eredményeinek komplex értékelése szükséges a diagnózis felállításához.

Irodalom

- Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis surveillance supplement 2013-2017. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
- Nemzeti Népegészségügyi Központ. A szexuálisan terjedő fertőzésekről szóló 2021 évi jelentés. 2021. https://www.antsz.hu/data/cms105370/OSAP_STD_2021_honlapra.pdf.
- WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact. 2021.
- Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35:574-88. <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>
- Ropper AH. Neurosyphilis. N Engl J Med 2019;381:1358-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1906228>
- Dersch R, Singh AE. Neurosyphilis and Lyme neuroborreliosis. Curr Opin Neurol 2021;34:403-9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000923>
- Jo Yaphockun KK, Wai S. Neurosyphilis as a cause of transverse myelitis in a teenage girl. J Emerg Med 2018;54:651-5. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.01.043>
- Anamnat C, Jitprapaikulsan J. Longitudinally extensive transverse myelitis: don't forget syphilis. Pract Neurol 2022;22:75-6. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003148>
- Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. Neurol Clin 2013;31:79-138. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.008>
- Blackburn KM, Greenberg BM. Revisiting transverse myelitis: Moving toward a new nomenclature. Front Neurol 2020;11:519468. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.519468>
- Miraclin TA, Mani AM, Sivadasan A, Prabhakar AT, Mannam P, et al. Chronic flaccid quadriplegia from tract specific myelopathy in neurosyphilis. Spinal Cord Ser Cases 2023;9:4. <https://doi.org/10.1038/s41394-023-00560-y>
- Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, French P, Patel R. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1581-93. <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>