

Kiła układu nerwowego jako trudny problem w codziennej praktyce klinicznej – opis przypadku

Neurosyphilis as a difficult problem in daily clinical practice – case report

Adam Reich, Karolina Mędrak

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

Przegl Dermatol 2011, 98, 290–294

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
choroby przenoszone drogą płciową, neuroinfekcja, *Treponema pallidum*.

KEY WORDS:
sexually transmitted diseases, neuroinfection, *Treponema pallidum*.

Wprowadzenie. Kiła nadal stanowi istotny problem medyczny. Zażycie układu nerwowego jest jedną z zasadniczych manifestacji kiły późnej, choć zdarza się także u osób z kiłą wczesną.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku kiły układu nerwowego w odniesieniu do problemów współczesnej diagnostyki i terapii zakażeń krętkiem białym.

Opis przypadku. Przedstawiono 31-letnią kobietę z kiłą układu nerwowego. Pacjentkę początkowo leczono ambulatoryjnie erytromycyną, a następnie, z uwagi na niedostateczne obniżenie się mian odczynów kiłowych, w 12-miesięcznej obserwacji ponownie poddano leczeniu doksycykliną. Mimo dwukrotnego leczenia nie uzyskano satysfakcjonującej redukcji mian odczynów kiłowych. Z tego powodu, po kolejnych 9 miesiącach, chorą skierowano do Kliniki w celu dalszej diagnostyki i terapii. Biorąc pod uwagę wieloletni przebieg choroby, utrzymywanie się wysokich mian odczynów kiłowych w surowicy oraz nieprawidłowości w badaniu neurologicznym (niedoczulica w obszarze poniżej Th8, stopotrząs oraz osłabienie odruchów ścięgniastych w obrębie kończyn dolnych) wysunięto podejrzenie neuroinfekcji krętkiem białym i pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy do badania. W badaniu serologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono dodatnie odczyny krętkowe (FTA 1 : 10, TPHA ++) przy ujemnym odczynie VDRL. Uwzględniając całość obrazu chorobowego i wyniki badań dodatkowych, rozpoznano kiłę układu nerwowego i rozpoczęto leczenie penicyliną krystaliczną (14 dni), a następnie penicyliną prokainową (przez kolejne 14 dni).

Wnioski. Kiłę układu nerwowego cechuje niezwykle bogata symptomatologia i jej rozpoznanie na podstawie tylko objawów neurologicznych może sprawiać duże trudności, zwłaszcza że często są one subtelne i łatwe do przeoczenia. Z tego powodu we wszystkich wątpliwych przypadkach konieczne jest wykonanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego w celu ustalenia właściwego rozpoznania.

ABSTRACT

Introduction. Syphilis still represents an important clinical problem. Involvement of the nervous system is one of the major features of late syphilis, but may also occur in early syphilis.

Objective. To present a case of neurosyphilis in relation to the current problems of diagnostics and therapy of *Treponema pallidum* infection.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Adam Reich
Katedra i Klinika
Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Akademia Medyczna
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 71 784 22 86
faks: +48 71 327 09 42
e-mail: adi_medicalis@go2.pl

Case report. We present a 31-year-old woman with neurosyphilis. At the beginning the patient was treated with erythromycin, and twelve months later, because of insufficient decrease of titre of syphilis tests in the serum, with doxycycline. Despite the second therapy the titres of syphilis tests remained high and therefore after another nine months the patient was referred to our department for further diagnostics and treatment. Because of the long course of the disease, high titres of syphilis tests in the serum and abnormalities in neurological examination (hypoesthesia below the Th8 level, foot clonus and hyporeflexia in lower extremities) *T. pallidum* neuroinfection was suspected and cerebrospinal fluid was collected. The serological examination of cerebrospinal fluid revealed positive treponemal tests (FTA 1 : 10, TPHA ++), while VDRL was negative. Based on the whole clinical presentation and laboratory abnormalities, neurosyphilis was diagnosed and therapy with crystalline penicillin followed by procaine penicillin was performed.

Conclusions. Neurosyphilis is characterized by rich symptomatology and its diagnosis based only on clinical manifestation can be very difficult; particularly subtle symptoms may be easily overlooked. Therefore, evaluation of cerebrospinal fluid is necessary in all questionable patients in order to establish a correct diagnosis.

WPROWADZENIE

Kiła, choroba zakaźna wywoływana przez zakażenie krętkiem bladym (*Treponema pallidum*), nadal stanowi istotny problem medyczny. Zaniechanie badań profilaktycznych w Polsce spowodowało, że u wielu pacjentów choroba pozostaje nierozpoznana, a jej wykrycie jest często kwestią przypadku i czujności lekarza. Wiąże się to przede wszystkim z częstym bezobjawowym przebiegiem kiły, a w przypadku wczesnej kiły objawowej – z upodabnianiem się objawów do innych jednostek chorobowych oraz tendencją do samoistnego ustępowania zmian pierwotnych oraz osutek skórnych towarzyszących kile drugiego okresu. Z tego też powodu, mimo błędnego rozpoznawania tego typu zmian przez lekarzy różnych specjalności jako np. zmiany polekowe czy choroby wirusowe, ich samoistne zanikanie utwierdza lekarzy w błędnym przekonaniu o słuszności postawionej diagnozy [1, 2]. Zmniejszenie liczby wykonywanych profilaktycznych badań serologicznych przyczyniło się do zwiększenia liczby zachorowań na kiłę w Polsce, które utrzymuje się od 2006 roku [3, 4]. Niewykrywanie kiły wczesnej spowodowało także wzrost liczby przypadków kiły wrodzonej oraz późnej kiły objawowej [3, 4].

Jedną z zasadniczych manifestacji kiły późnej jest kiła układu nerwowego, choć zajęcie układu nerwowego może dotyczyć także osób z kiłą wczesną [5]. Warto podkreślić, że niejednokrotnie dodatnim odczynom kiłowym w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) nie towarzyszą żadne nieprawidłowości w badaniu neurologicznym. Objawy kiły układu nerwowego mogą jednak być bardzo różnorodne i najczęściej są mało charakterystyczne. U chorych występują np. przewlekłe bóle głowy, parestezję, osłabione lub zniesione odruchy ścięgnowe, niedobory motoryczne i sensoryczne, porażenia nerwów czaszkowych, objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zanik nerwu wzrokowego, głuchota, dodatnia próba Romberga, zmiany osobowości, zaburzenia funkcji poznawczych czy też objawy guza mózgu lub udar [6, 7]. Mało charakterystyczny lub wręcz bezobjawowy przebieg kiły z zajęciem układu nerwowego powoduje, że jej rozpoznanie często jest trudne. Wiele leków powszechnie stosowanych w leczeniu kiły nabytej słabo przenika do ośrodkowego układu nerwowego, a tym samym skuteczność takiego leczenia, przy współistnieniu zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, może być ograniczona.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kiły układu nerwowego jako przyczynek do dyskusji nad problemem współczesnej diagnostyki i terapii zakażeń krętkiem bladym.

CEL PRACY

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kiły układu nerwowego jako przyczynek do dyskusji nad problemem współczesnej diagnostyki i terapii zakażeń krętkiem bladym.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta 31-letnia została skierowana do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii

Medycznej we Wrocławiu z powodu utrzymujących się pomimo leczenia dodatnich odczynów kiłowych w wysokich mianach. Zakażenie rozpoznano przypadkowo w lutym 2009 roku w trakcie honorowego oddawania krwi. Pacjentka w przeszłości nie obserwowała u siebie żadnych objawów mogących świadczyć o zachorowaniu na kiłę, nie odnotowała obecności objawu pierwotnego. Nie potrafiła również podać, kiedy mogłaby ulec zakażeniu. W przeszłości chora miała kilku partnerów, natomiast od 2004 roku pozostaje w stałym związku ze swoim obecnym mężem i nie utrzymuje kontaktu z poprzednimi partnerami. Pacjentka nie była i nie jest uzależniona od narkotyków, nigdy również nie otrzymywała preparatów krwi. Do chwili rozpoznania zakażenia *Treponema pallidum* nie chorowała poważnie i nie miała wykonywanych żadnych zabiegów chirurgicznych. Zarówno mąż, jak i 17-letni syn pacjentki nie byli zakażeni krętkiem białym.

Po rozpoznaniu kiły w lutym 2009 roku rejonowy dermatolog-wenerolog zalecił leczenie erytromycyną w dawce 1,6 g/dobę przez 30 dni (tab. I). W wyniku zastosowanej terapii w trakcie 12-miesięcznej obserwacji stwierdzono obniżenie miana odczynu VDRL z 1/32 do 1/8 oraz FTA z 1/4000 do 1/1300 (tab. I). Z uwagi jednak na utrzymywanie się dodatnich wyników wszystkich odczynów kiłowych zdecydowano o ponownym poddaniu pacjentki leczeniu, tym razem doksycykliną 2 × 100 mg/dobę przez 30 dni. Mimo terapii nie uzyskano negatywizacji odczynów kiłowych i z tego powodu chorą skierowano do Kliniki w celu dalszej diagnostyki i leczenia.

Biorąc pod uwagę wieloletni przebieg choroby i brak zadowalającego efektu po zastosowanej

w przeszłości terapii, wysunięto podejrzenie, że pacjentka może mieć kiłę układu nerwowego i z tego powodu pobrano do badania PMR z nakłucia lędźwiowego. W badaniu neurologicznym stwierdzono ponadto dyskretne cechy uszkodzenia układu nerwowego poniżej odcinka Th8 kręgosłupa (słabszy odruch kolanowy prawy, obustronny stopotrząs z przewagą po stronie lewej, osłabienie czucia powierzchniowego od Th8 w dół po stronie prawej). Badanie ogólne i posiew PMR były prawidłowe (PMR przejrzysty, wodojasny, pleocytoza – 0 kom./ μ l, białko – 44,0 mg/dl, glukoza – 54 mg/dl, chlorki – 126 mmol/l). W badaniach serologicznych PMR stwierdzono dodatnie odczyny krętkowe (FTA 1 : 10, TPHA ++), przy ujemnym odczynie VDRL (tab. I). Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych i obrazowych (morfologia krwi, badanie ogólne moczu, biochemiczne parametry funkcji wątroby i nerek, tomografia komputerowa głowy, angiogramografia naczyń mózgowych) nie odbiegały od normy. Również w badaniach okulistycznym, kardiologicznym i ginekologicznym nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości. Biorąc pod uwagę utrzymywanie się pomimo dwukrotnego leczenia wysokich mian odczynów kiłowych w surowicy, dodatnie odczyny krętkowe w PMR oraz odchylenia w badaniu neurologicznym, u pacjentki rozpoznano kiłę układu nerwowego i rozpoczęto leczenie penicyliną krystaliczną w dawce 24 mln j./dobę *i.v.* przez 2 tygodnie z następczą kontynuacją terapii penicyliną prokainową w dawce 1,2 mln j./dobę *i.m.* przez kolejne 14 dni. Pacjentka pozostaje obecnie pod obserwacją po leczeniu.

Tabela I. Przebieg zakażenia *Treponema pallidum* i leczenia od momentu rozpoznania choroby
Table I. The course of *Treponema pallidum* infection and treatment since the diagnosis of the disease

Miesiąc, rok	Materiał	Badanie			
		VDRL	FTA	FTA-ABS	TPHA
luty 2009	surowica	1/32	1/4000	+	++++
marzec 2009	surowica	1/32	1/4000	+	nie oznaczono
marzec/kwiecień 2009	leczenie: p.o. erytromycyna 4 × 400 mg/dobę przez 30 dni				
maj 2009	surowica	1/16	1/2600	+	nie oznaczono
wrzesień 2009	surowica	1/8	1/1300	+	nie oznaczono
luty 2010	surowica	1/8	1/1300	+	nie oznaczono
luty/marzec 2010	leczenie: p.o. doksycyklina 2 × 100 mg/dobę przez 30 dni				
czerwiec 2010	surowica	1/8	1/1300	+	nie oznaczono
listopad 2010	surowica	1/16	1/2600	+	++++
grudzień 2010	płyn mózgowo-rdzeniowy	ujemny	1/10	nie oznaczono	++
styczeń 2011	leczenie: <i>i.v.</i> penicylina krystaliczna 6 mln j. co 6 godzin przez 14 dni, następnie <i>i.m.</i> penicylina prokainowa 1,2 mln j. przez kolejne 14 dni				

VDRL (veneral disease research laboratory) – mikroskopowy test kłaczkowania, FTA (fluorescent treponemal antibody test) – test immunofluorescencji pośredniej, FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorbent test) – test immunofluorescencji krętków w modyfikacji absorpcyjnej, TPHA (Treponema Pallidum hemagglutination assay) – test hemaglutynacji

OMÓWIENIE

Rozpoznanie kiły układu nerwowego jest nadal trudnym problemem klinicznym. Zgodnie z europejskimi wytycznymi odnośnie do postępowania w kile, wskazaniem do badania PMR u pacjentów z dodatnimi odczynami kiłowymi w surowicy są kliniczne objawy zajęcia układu nerwowego, objawy oczne, uszne lub współistnienie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) [5]. Warto jednak zaznaczyć, że rygorystyczne przestrzeganie powyższych zaleceń praktycznie uniemożliwia wykrycie przypadków bezobjawowej kiły układu nerwowego. Historia przedstawionej pacjentki pokazuje, że celowe może być także badanie PMR w przypadku kiły późnej lub kiły, w której niemożliwe jest ustalenie początku zachorowania. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, kiedy w terapii kiły planuje się zastosowanie leków słabo penetrujących do ośrodkowego układu nerwowego, np. makrolidów, gdyż w takich przypadkach współistnienie neuroinfekcji może być przyczyną niepowodzenia leczenia. Alternatywą może być badanie PMR dopiero, gdy terapia jest nieskuteczna [7].

Złotym standardem leczenia kiły pozostają podawane pozajelitowo preparaty penicyliny, gdyż dotąd nie opisuje się szczepów krętków białych opornych na ten antybiotyk [5, 7]. Pomimo niewątpliwej dużej skuteczności leczenia penicyliną, coraz częściej w codziennej praktyce lekarskiej obserwuje się jednak zastępowanie penicyliny antybiotykami z innych grup stosowanymi doustnie, głównie makrolidami i tetracyklinami. Wynika to z faktu, że stosowanie leczenia doustnego jest zdecydowanie prostsze i przyjemniejsze dla pacjenta, a także z reguły budzi mniejsze obawy wśród lekarzy w porównaniu z podawaną pozajelitowo penicyliną, która może spowodować wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego. Pierwszorazowe podanie penicyliny wymaga ponadto kilkugodzinnej obserwacji pacjenta pod kątem wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub reakcji Jarischa-Herxheimera-Łukasiewicza, co stanowi istotny problem w lecznictwie ambulatoryjnym [8].

Zgodnie z wytycznymi *International Union against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI) [5] rozpoznanie kiły układu nerwowego jest wysoce prawdopodobne w przypadku stwierdzenia dodatnich odczynów krętkowych w PMR wraz z dodatnim odczynem VDRL lub pleocytozą (> 5 komórek jednojądrzastych na 1 mm³). Warto zaznaczyć, że VDRL w PMR jest badaniem bardzo specyficznym, ale niestety mało czułym – odczyn ten może być ujemny nawet u 50% chorych z zajęciem układu nerwowego [9–11]. Również pleocytoza może być nieobecna, zwłaszcza przy dłuższej trwającej chorobie [9–11]. W omawianym przy-

padku, biorąc pod uwagę ujemny wynik odczynu VDRL w PMR oraz brak pleocytozy, trudno jednoznacznie ustalić, czy dodatnie odczyny krętkowe w PMR były wynikiem aktywnego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego krętkiem białym czy jedynie świadectwem przebytego zakażenia, skutecznie wyleczonego wcześniej stosowanymi antybiotykami. Z uwagi jednak na utrzymywanie się wysokich mian odczynów kiłowych w surowicy, stwierdzone nieprawidłowości w badaniu neurologicznym przy braku współistnienia innej choroby, która mogłaby być odpowiedzialna za uszkodzenie układu nerwowego, oraz stosowanie doksycykliny w dawce o połowę mniejszej niż zalecana w przypadku kiły układu nerwowego [5, 7], autorzy uznali rozpoznanie czynnej neuroinfekcji wywołanej *T. pallidum* za wysoce prawdopodobne i podjęli decyzję o rozpoczęciu leczenia chorej penicyliną krystaliczną.

Po zakończeniu terapii kiły, aby ocenić jej skuteczność, należy kontrolować miana odczynów kiłowych, pamiętając, że u około 90% prawidłowo leczonych występuje zjawisko blizny serologicznej, czyli utrzymywania się dodatnich swoistych przeciwciał przeciwkrętkowych w klasie IgG do końca życia (TPHA negatywizuje się rzadko, jedynie u chorych, u których bardzo wcześnie rozpoczęto leczenie) [1, 12]. Miano nieswoistych przeciwciał IgG wykrywanych w klasycznych odczynach serologicznych ma tendencję do stopniowego obniżania się po leczeniu i dlatego VDRL jest odczynem szeroko stosowanym zarówno w diagnostyce kiły, jak i do monitorowania jej leczenia. Miano VDRL w kile wczesnej powinny się stopniowo obniżać po leczeniu (4 razy po 6 miesiącach, 8 razy po 12 miesiącach) i po roku być bardzo niskie lub ujemne. W kile późnej miano VDRL powinno się obniżyć w ciągu roku od zakończenia terapii przynajmniej o 2 rozcieńczenia (4 razy). Wzrost miana VDRL wskazuje, że leczenie było nieskuteczne i że układ odpornościowy wciąż jest pobudzany przez żywe krętki. Jedną z możliwych przyczyn niepowodzenia terapii jest właśnie kiła układu nerwowego [5, 7]. Warto pamiętać, że w kile układu nerwowego objawy często pojawiają się dopiero po kilku, kilkunastu latach od zakażenia. Do zajęcia układu nerwowego częściej dochodzi u osób z kiłą nabytą w młodości niż u tych, u których do zakażenia doszło po 40. roku życia, najprawdopodobniej ze względu na czas potrzebny do wystąpienia objawów neurologicznych [6]. Początkowo jedynym dowodem zajęcia układu nerwowego są odchylenia od normy w badaniu PMR (w 13% przypadków nieleczzonej kiły I okresu i 40% nieleczzonej kiły II okresu), które jednak nawet bez terapii często ustępują samoistnie [6]. Jedynie u 10–20% pacjentów nieprawidłowości w PMR utrzymują się, a z czasem

mogą się do nich dołączyć objawy neurologiczne i/lub psychiatryczne, będące odzwierciedleniem postępującego charakteru choroby [2].

Podsumowując – kiłę układu nerwowego cechuje niezwykle bogata symptomatologia i jej rozpoznanie na podstawie samych tylko objawów neurologicznych może sprawiać duże trudności, zwłaszcza że często są one subtelne i łatwe do przeoczenia, natomiast odczynny serologiczne w PMR w kile układu nerwowego są zawsze dodatnie, choć zmiany w badaniu ogólnym PMR nie muszą występować.

Piśmiennictwo

1. **Jenerowicz D., Pawlaczyk M., Żaba R.:** Kiła ciągłym wyzwaniem dla lekarzy. *Przew Lek* 2003, 6, 74-82.
2. **Karlinska-Jachowska M., Chmielnicki P., Dziankowska-Bartkowiak B., Waszczykowska E., Torzecka J.D.:** Kiła – problem XXI wieku. *Post Dermatol Alergol* 2007, 24, 233-237.
3. **Majewski S., Rudnicka I.:** Choroby przenoszone drogą płciową w Polsce w 2007 roku. *Przeegl Epidemiol* 2009, 63, 287-291.
4. **Majewski S., Rudnicka I.:** Choroby przenoszone drogą płciową w Polsce w 2008 roku. *Przeegl Epidemiol* 2010, 64, 281-285.
5. **French P., Gomberg M., Janier M., Schmidt B., van Voorst Vader P., Young H.;** IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009, 20, 300-309.
6. **Petzoldt D.:** Kiła. (w:) *Braun-Falco Dermatologia*. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolf, M. Landthaler (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, 263-282.
7. **Workowski K.A., Berman S.M.;** Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *Morbidity Mortality Weekly Rep* 2006, 55, 1-94.
8. **Grygorczuk S., Pancewicz S., Moniuszko A., Czupryna P., Zajkowska J., Kondrusik M.:** Porażenie postępujące w przebiegu początkowo nierozpoznanej kiły ośrodkowego układu nerwowego – opis przypadku. *Przeegl Epidemiol* 2009, 63, 405-409.
9. **Young H.:** Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Inf* 2000, 76, 403-405.
10. **Hooshmand H., Escobar M.R., Kopf S.W.:** Neurosyphilis. A study of 241 patients. *J Am Med Assoc* 1972, 219, 726-729.
11. **Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M.:** Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000, 11, 224-234.
12. **Wróbel K.:** Kiła – problemy diagnostyczne i lecznicze. *Nowiny Lekarskie* 2002, 71, 342-348.
13. **Jabłońska S., Majewski S.:** Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Medyczne PZWL, Warszawa, 2005, 457-476.

Otrzymano: 16 II 2011 r.

Zaakceptowano: 2 III 2011 r.