

Neuroszifilisz esetek a Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2011–2022. között

Neurosyphilis cases at Semmelweis University, Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology between 2011 and 2022

CAKIR UGUR DR., VARGA VANDA, BELSŐNÉ OCSOVAI ILDIKÓ, FALUSKAINÉ JUHÁSZ KATALIN, TAMÁSI BÉLA DR., HOLLÓ PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A neuroszifilisz a szifilisz központi idegrendszeri manifesztációja, amely a fertőzés bármely stádiumában kialakulhat. Az utóbbi években a szifilisz incidenciájának növekedésével fokozatosan nőtt a neuroszifilisz előfordulása is. Napjainkban a neuroszifilisz tipikus tünetei ritkábbak, az atipikus megnyilvánulások egyre gyakoribbak. A neuroszifilisz diagnózisa és kezelése multidiszciplináris feladat, amely a gyakorló venerológust is gyakran kihívás elé állítja. Retrospektív kutatásunkban a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2011. és 2022. között, 10 éves periódus alatt, 175 neuroszifilisszel diagnosztizált beteg epidemiológiai, klinikai, laboratóriumi és terápiás adatait elemeztük.

Kulcsszavak:

neuroszifilisz – szifilisz – HIV – penicillin G

SUMMARY

Neurosyphilis occurs as part of syphilis in the central nervous system and can manifest at any stage of the infection. In recent years, with the increase in the syphilis infection rate, the incidence of neurosyphilis has gradually increased. Nowadays, typical symptoms of neurosyphilis have become rare, and atypical manifestations have increased. Diagnosis and treatment of neurosyphilis is a multidisciplinary task, which may challenge practicing venerologists. In our retrospective research, we analyzed the epidemiological, clinical, laboratory and therapeutic data of 175 patients diagnosed with neurosyphilis in a 10-year period between 2011 and 2022, at the Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology.

Key words:

neurosyphilis – syphilis – HIV – penicillin G

A szifilisz egy szexuálisan és vertikálisan is terjedő fertőzés, melyet a spirocheta *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* (*T. pallidum*) okoz. A kórokozót Schaudinn és Hoffmann azonosította 1905-ben (1). A *T. pallidum* egy 6-20 µm-es hosszú és 0,1-0,2 µm-es átmérőjű, microaerophil, a környezeti hatásokra érzékeny baktérium. Keskeny átmérője és felépítése miatt fénymikroszkópban nem, csak speciális festéssel (pl. ezüstözéssel), fázis-kontraszt vagy sötét látóteres mikroszkóppal vizualizálható (2).

Szifilisz epidemiológiája

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) adatai szerint 2019-ben 35 039 megerősített szifilisz esetet jelentettek a 29 EU/EGT tagállamban, ez 7,4 eset / 100 000 fős gyakoriságot jelent. A be-

jelentett betegek között kilencszer több férfi volt, mint nő, a betegség életkori csúcspontját férfiak esetében a 25-34 éves korcsoportban mutatták. Az ismert transzmissziójú esetek többsége (74%) az MSM (men who have sex with men) populációból került ki. 2010. és 2017. között a férfiak között a bejelentett esetek száma folyamatosan emelkedett, többségében az MSM populációban jelentkező esetszám-emelkedés miatt, de ennek üteme lelassult 2018. és 2019. között. A 2018-as adatokhoz viszonyítva 2019-ben 1%-kal csökkent a HIV pozitív, és 2%-kal nőtt a HIV negatív MSM-esetek száma (3).

Magyarországon 2021-ben összesen 776 szifilisz esetet jelentettek (8 eset / 100 000 fő). Bár az európai adatokhoz hasonlóan itthon is több a férfi megbetegedés, 4,4/100 000 nő érintett, ami az egyik legmagasabb arány Európában. Az ECDC adatai szerint 2019-ben a diagnosz-

tizált esetek száma az összes eset kevesebb, mint 20%-a MSM populációból, míg ez az arány Franciaországban és Hollandiában több, mint 75%-a. Magyarországon a 2021. év adatai szerint a korai látens szifilisz esetek száma (332 fő) meghaladta a primer (160 fő) és szekunder (169 fő) szifilisz esetek számát (4).

Szifilisz stádiumai

A szifilisz sokféleképpen manifesztálódhat a fertőzés első 2 évében, amelyet aztán egy típusosan elhúzódó, látens stádium követ. Ebből akár évekkal vagy évtizedekkel a kezdeti fertőződés után is kialakulhat a klinikailag is észlelhető terciér stádium (5). Mivel a szifilisz leziók gyakran tünetmentesek, és olyan régiókban is előfordulhatnak, ahol könnyen észrevétlenek maradhatnak, nem minden fertőzött egyénnél jelentkeznek az egyes stádium/stádiumok klasszikus tünetei.

Primer szifiliszben az inokuláció helyén alakul ki egy fájdalommentes, indurált, általában szoliter ulcus, mely típusosan a fertőzött egyénnel történt direkt kontaktus után 2-3 héttel jelentkezik és kezelés nélkül 3-6 hét után spontán, hegesedés nélkül gyógyul.

A primer lézió után, vagy vele egy időben, a hematogén szóródás következtében megjelennek a szekunder szifilisz jelei. A szekunder szifilisz klasszikusan 1-2 cm-es, a bőrön generalizáltan fellépő fájdalommentes makulák képében jelentkezik, előfordulhatnak tenyéri-talpi léziók is. A bőrtünetek maculopapulózus, pustulózus vagy akár pikkelyes megjelenésűek is lehetnek, melyek utánozhatnak különböző bőrgyógyászati betegségeket. Kezelés nélkül a szekunder szifilisz leziók spontán, hegesedés nélkül gyógyulnak.

A szekunder manifesztációk regressziója után a kezeletlen szifilisz látens stádiumba lép, amely általában tünetmentes és a fertőzés csak szerológiai vizsgálattal mutatható ki.

A preantibiotikus éra adatai alapján a kezeletlen, látens szifilisz betegek harmadában évekkal vagy akár évtizedekkel később alakulnak ki további manifesztációk, mint a késői neuroszifilisz, a kardiovaszkuláris szifilisz vagy a gummatosus szifilisz (6). A 20. század második felére a kardiovaszkuláris szifilisznek és a gummaképződésnek jelentősen csökkent az előfordulása.

Neuroszifilisz

A neuroszifilisz a szifilisz egy manifesztációja, amely a fertőzés során bármikor előfordulhat (7). Igazolt és feltételezhető neuroszifilisz különböztetünk meg, mely a tüneteken és a liquor vizsgálatán alapul. Pozitív liquor VDRL teszt esetén igazolt, míg negatív VDRL teszt, de neurológiai tünetek, emelkedett liquor fehérvérsejtszám, emelkedett liquor összfehérje és emelkedett liquor TPPA titer esetén feltételezhető neuroszifiliszről beszélünk (8,9).

A neuroszifilisz számos módon manifesztálódhat, a tünetek nagyjából korrelálnak a fertőzés időtartamával, de egyes formái, mint például a szem érintettsége (uvei-

tis, agyidegbénulás stb.) a kezeletlen szifilisz teljes időtartama alatt megjelenhetnek. Másodlagos szifiliszben szenvedő páciensek fejfájással és enyhe meningizmussal (szifilisz meningitis) is jelentkezhetnek. Szakirodalmi adatok alapján a szekunder szifiliszben szenvedők több, mint 40%-ánál enyhe meningeális jelek jelentkezhetnek, és (a fertőzés egyéb másodlagos megnyilvánulásaihoz hasonlóan) kezeléssel vagy spontán megszűnhetnek (10). A kezeletlen szifilisz természetes lefolyásának későbbi szakaszában a kis és közepes központi idegrendszeri artériák gyulladása stroke-ot, vagy a meningovascularis szifilisz stroke-szerű megnyilvánulásait eredményezheti. Ezek a fertőzés után több évvel (jellemzően 5-10 évvel, bár HIV-fertőzött betegeknél valószínűleg korábban) jelentkeznek (11). A meningovascularis szifilisz leggyakoribb tünete a hemiplegia, az afázia és az arteria cerebri media vagy ágainak érintettségéhez kapcsolódó görcsroham. Később, a kezeletlen szifilisz során a krónikus központi idegrendszeri fertőzés generalizált paresishez vagy tabes dorsalishez vezethet (12). A neuroszifilisz klinikai megnyilvánulásai közé tartozik a demencia, a görcsrohamok és a különböző pszichiátriai szindrómák széles köre. A késői neuroszifilisz másik klinikai megnyilvánulása, a tabes dorsalis, amely a hátsó kötegek és a gerincvelői gyökök érintettségéből adódik. A korai tabes jellemzően hirtelen, "villámló", súlyos, nem provokált gyöki fájdalomként és ataxia formájában jelentkezhet, utóbbi a propriocepció elvesztését tükrözi (13). Fizikális vizsgálat során gyakoriak a pupilla rendellenességei (beleértve az Argyll-Robertson pupillát), a reflexek elvesztése, és a vibrációs érzékelés károsodása. Bár általában az alsó végtag hosszú idegei érintettek, az epizódokban jelentkező fájdalom szinte mindenhol előfordulhat, a hasüregben is, úgynevezett zsigeri kríziseket okozva.

Bár az okuláris szifiliszre mint a neuroszifilisz manifesztációjára tekintünk, de külön entitásként is szerepel, amely legtöbb esetben uveitis formájában jelenik meg. A Centers for Disease Control and Prevention (CDC) meghatározása szerint az okuláris szifilisz „bármelyik szifilisz stádiumban jelentkező, a szembetegségre utaló klinikai tünetek vagy jelek együttese” (14). Okuláris szifilisz manifesztációi lehetnek anterior uveitis, panuveitis, csökkent látásélesség, vakság, n. opticus neuropátiája, interstitialis keratitis és retina vasculitis (15).

Neuroszifilisz diagnosztikája

Mivel a neuroszifilisz sokféleképpen jelenhet meg és tünetmentes is lehet, a liquor elemzése az egyetlen, amely egyértelműen segíthet a diagnózis felállításában. A lumbálpunkciót és a liquor vizsgálatot azonban jelenleg csak a megfelelő klinikai tüneteket mutató betegek neuroszifiliszének diagnosztizálására, a terápiás sikertelenség értékelésére és néhány látens szifiliszben szenvedő beteg esetében javasolják (16). Tekintettel arra hogy, a liquorból direkt baktérium kimutatás (PCR módszerrel) alacsony szenzitivitású és specifitású, rutinszerű használata diagnosztikai tesztként neuroszifilisz esetén

nem javasolt (17,18). Ilyen helyzetekben a pozitív liquor VDRL teszt diagnosztikus értékű, az emelkedett liquor-fehérvérsejtszám (túlnyomórészt limfociták) és -fehérje (amely reaktív liquor VDRL teszt nélkül is megfigyelhető) kimutatása segíthet a diagnózis felállításában. Bár a rapid plazma reagin (RPR) és VDRL tesztek egyaránt használhatók szérumból, az RPR teszt elvégzése liquoron nem ajánlott. A diagnózis pontos tisztázására továbbá a TPPA elvégzése is javasolt liquorból, melynek titrált eredménye a neuroszifilisz-diagnosztika egyik meghatározója (17).

A központi idegrendszeri képződés segíthet a neuroszifilisz diagnosztizálásában és monitorozásában is, bár semmilyen eltérés nem specifikus a betegségre. A kis és közepes méretű ereket érintő meningo-vaszkuláris gyulladás miatt leggyakrabban elhalt vagy vérzéses területek láthatók az a. cerebri media és az a. basilaris területén, emellett előfordulhat meningeális jelfokozódás, aspecifikus fehérállományi elváltozások és enyhe generalizált atrophia (19). Az MRI előnyösebb a CT-vizsgálattal szemben, mivel jobb az agyállomány felbontása, és jobban láthatóak a lehetséges hátsó scalai vagy gerincvelőt érintő eltérések. CT vagy MR angiográfia javasolható az érszűkület vagy szabálytalanság kimutatására, különösen alternatív diagnózisok, például nem fertőző agyi vasculitisek gyanúja esetén (20).

Neuroszifilisz kezelése

Penicillin az elsőként választandó gyógyszer szifiliszben. Neuroszifilisz páciensteknek napi 24 millió egység intravénás penicillin G adása javasolt, 4 óránként, 14 napig (17). Egyes szakértők javaslata alapján az intravénás terápia befejezését követően 3 dózis benzathine benzilpenicillin is adható, a késői szifilisz terápójához hasonlóan (16). Másodvonalbeli kezelésként, illetve penicillin túlérzékenység esetén intravénásan 2 g/nap ceftriaxon is adható 14 napon keresztül (17). Béta-laktám túlérzékenység esetén 28 napig emelt dózisu doxycyclinnel is kezelhető a neuroszifilisz, a potenciális vesetoxicitás miatt azonban szoros laborkövetés mellett (17).

A penicillin beadását követő 12 órán belül Jarisch-Herxheimer reakció léphet fel, amely egy akut, önkorlátozó állapot, lázzal, myalgiaival, tachycardiával, hypotoniával és bőrelváltozásokkal. Neuroszifilisz betegeknek a Jarisch-Herxheimer reakció következtében a neurológiai tünetek fellángolása, míg okuláris szifilisz esetén vaklás is kialakulhat. Kivédésére neurológiai tünetes betegek esetén a kezelést megelőzően 2 napig per os 24 mg/nap prednisonalone beadása javasolt (17).

Szifilisz és HIV

A HIV és a szifilisz hasonló betegcsoportokat érint. Ismeretes, hogy a szifilisz incidenciája magasabb HIV-fertőzötteknél, mint az általános populációban (21). A HIV és a szifilisz szinergikus kapcsolatban áll egymással, mivel a szifilisz növelheti a HIV átvitelének és a megfertőző-

désnek a kockázatát, míg a HIV befolyásolhatja a szifilisz megjelenését, diagnosztizálását, progresszióját és a terápiás választ (22).

A szifilisz átmeneti immunszuppressziót okoz, így gyengítheti a szervezet HIV fertőzésre adott választ, növelve egy esetleges HIV-fertőzés valószínűségét. Ezen túlmenően, a szifilisz bőr- és nyálkahártya-tünetei általában sérülékeny, jól vaszkularizált léziók, amelyek kiváló behatolási kaput biztosítanak, megkönnyítve a HIV szervezetbe bejutását és így az elsődleges fertőzés kialakulását (23).

HIV által okozott immundeficiencia megmagyarázza a HIV-nek a szifiliszre gyakorolt hatását: a szifilisz megjelenése súlyosabb vagy atípusos lefolyású lehet, különösen a súlyosan immunszupprimált betegeknek. Ezeknél az egyéneknél nagyobb valószínűséggel alakulnak ki többszörös, mélyebb vagy nagyobb sánckerek, bőrtünetek, illetve a primer és szekunder stádiumok átfedhetnek (24). A neuroszifilisz kialakulásának valószínűsége a HIV által okozott immunszuppresszió mértékével hozható összefüggésbe, így azoknál a betegeknek akiknél a CD4+ sejtszám 350 sejt/μl alatt van, háromszorosára nő a neurológiai érintettség valószínűsége (25).

Retrospektív tanulmányunkban megvizsgáltuk azokat a neuroszifilisz beteget, akiket a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos STD Centrumában diagnosztizáltak 2011-2022 között. Információt gyűjtöttünk a betegek klinikai jellemzőiről, laboratóriumi paramétereiről és az alkalmazott kezelési módokról. Kutatásunk során betegadatainkat összehasonlítottuk a nemzetközi szakirodalomban már rendelkezésre álló adatokkal.

Módszerek

A Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán működő Országos STD Centrum adatbázisából tekintettük át azon páciensek adatait, akiknél 2011. október 1-je és 2022. szeptember 30-a között diagnosztizáltak neuroszifilisz, vagy annak bármilyen manifesztációját. Összesen 175 esetet vontunk be a vizsgálatba. A betegek klinikai jellemzői (nem, életkor, tünetek), laboratóriumi paramétere (liquor fehérje, liquor leukocitaszám, liquor VDRL, liquor TPPA, szérumból RPR titer kezelés előtt és után), koinfekciói (HIV, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, HAV, HBV, HCV) és társbetegségei kerültek feldolgozásra.

A különböző csoportok összehasonlítására student's t-test statisztikai módszert alkalmaztunk Graphpad Prism 7.0 szoftvert használva. A $p < 0.05$ alatti statisztikai eredményeket szignifikánsként vettük.

Eredmények

Betegpopuláció

Klinikánkon 2011. október 1. és 2022. szeptember 30. között 175 neuroszifilisz esetet diagnosztizáltunk. A 10 éves időtartam alatt 175 eset közül 10 beteg kétszer, míg 1 beteg háromszor akvirált neuroszifilisz. A 164 beteg többsége férfi volt ($n=146$, 89%). A betegek átlag életkora 42

év volt. Társbetegségek közül a leggyakoribbak a kardiovaszkuláris rendszert érintő megbetegedések voltak, melyeket gastrointestinalis rendszert érintő betegségek követtek. Autoimmun eredetű betegségek közül a leggyakoribb a Crohn betegség volt. A daganatos betegségek közül non-Hodgkin és Hodgkin lymphoma, prosztaták, illetve Kaposi sarcoma fordult elő (1. táblázat).

A 10 éves periódus alatt a legtöbb esetet 2016-ban diagnosztizáltunk, melyet követően az esetek száma csökkent. 2020-ban a COVID19-pandémia idején kevesebb eset lett diagnosztizálva, 2021 és 2022-ben az esetek száma 2020-hoz képest újra emelkedést mutatott. (1. ábra)

Átlag életkor	42,38 ± 13,37 év	
Nem		
Férfi	146	89%
Nő	18	11%
Egyéb megbetegedések		
Kardiovaszkuláris betegségek	26	14,86%
Cukorbetegség	5	2,85%
Autoimmun megbetegedések	7	4%
Pszichiátriai betegség (depresszió, függőség)	11	6,29%
Neurológiai betegség	12	6,85%
Gastrointestinalis betegség	20	11,43%
Daganatos betegségek	6	3,43%

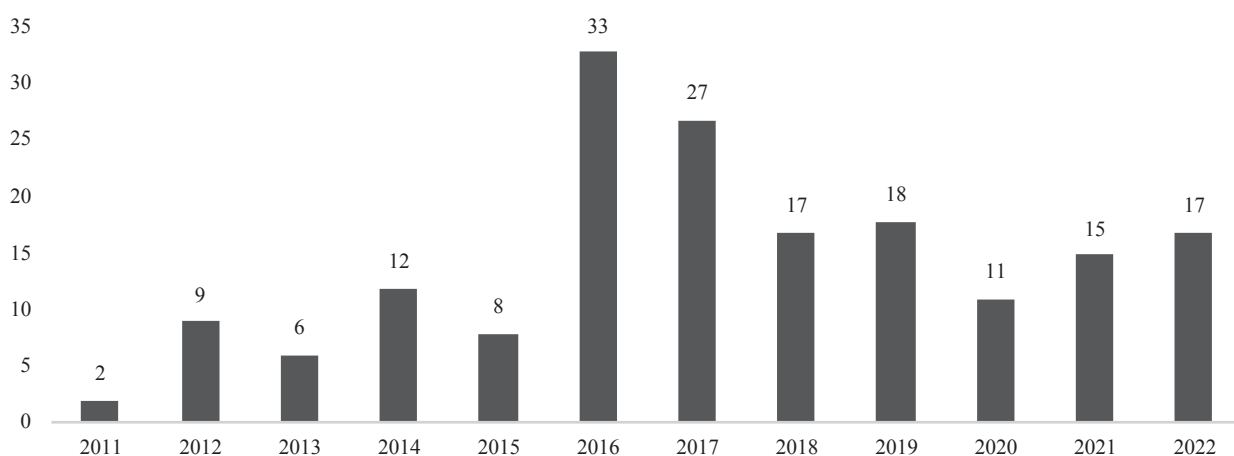
1. táblázat
Neuroszifilisztes betegek adatai

Neuroszifiliszsel diagnosztizált betegeink körében minden esetben kontaktkutatást végeztünk. Ez alapján az esetek 31,67%-a nem tudta vagy nem akarta megadni a kontaktjai számát és nemét. A nőbetegek 33,3%-ának 1, 50%-ának pedig több ismert férfi partnere volt. A férfi betegeink 27,78%-a 1, míg 5,57%-a több ismert férfi partnert jelentett. Továbbá a férfi betegek 5,57%-ának 1, míg 12,96%-ának több anonim férfi partnere volt. A kontaktkutatás során a férfi betegeink közül 11,11%-ának 1 ismert női partnere volt.

Neuroszifiliszsel diagnosztizált betegeink több, mint kétharmadának (n=99, 68,28%) HIV fertőzése is volt. 22 esetben a diagnózissal egyidőben fennálló *N. gonorrhoeae* fertőzést, 2 esetben *C. trachomatis* fertőzést is diagnosztizáltunk. Beteganyagunkban HBV, HCV és HAV fertőzéseken átesett betegek is voltak (2. táblázat).

Koinfekciók	esetszám	
HIV	99	68,28%
N. gonorrhoea	22	12,57%
Urethra	5	2,85%
Anus	14	8%
Torok	3	1,71%
C. trachomatis	2	1,14%
Urethra	1	0,57%
Anus	1	0,57%
HBV	4	2,29%
HCV	6	3,43%
HAV	1	0,57%

2. táblázat
Neuroszifilisztes betegeink egyéb STI-vel



1. ábra
Diagnosztizált neuroszifilisztes esetek évenkénti eloszlása
2011-es évben az esetszám október 1-jétől, míg 2022-es évben szeptember 30-ig diagnosztizált esetek összegzése

A betegek szifilisz stádiuma, bőrtünetei és neurológiai tünetei

Ismert, hogy a neuroszifilisz a fertőzés bármelyik stádiumában előfordulhat. A vizsgált 175 esetben leggyakrabban látens recens stádiumban fordult elő neuroszifilisz, melyet szekunder, primer és tercier stádiumok követtek (3. táblázat).

Szifilisz stádium		
Primer	6	3,43%
Szekunder	83	47,43%
Látens	84	48%
Tercier	2	1,14%

3. táblázat

Neuroszifilisz diagnózisakor a betegek szifilisz stádiuma

A neuroszifilisszel diagnosztizált eseteink felének (n=88, 50,29%) a diagnózis felállításakor nem volt bőrtünete. A leggyakoribb bőrtünet papulosus exanthema volt, melyet roseola syphilitica és alopecia syphilitica követett. Érdekeség, hogy a manapság ritkának számító gummás bőrtünet az egyik esetünkben jelen volt (4. táblázat).

Bőrtünetek		
Alopecia syphilitica	10	5,71%
Roseola syphilitica	28	16%
Papulosus exanthema	50	28,57%
Ulcus durum	11	6,29%
Lymphadenopatia	10	5,71%
Condyloma latum	1	0,57%
Plaques muqueuses	6	3,43%
Oedema indurativum	1	0,57%
Syphilis gummosa	1	0,57%
Nincs bőrtünet	88	50,29%

4. táblázat

Neuroszifilisszel kezelt betegek diagnóziskori bőrtünetei

A vizsgált beteganyagban a leggyakoribb neurológiai tünetek között homályos látás/látásromlás, fejfájás, szédülés és fülzúgás szerepelt. Bár kisebb számban, de más egyéb központi idegrendszeri tünetet, többek között paresist, járászavart, reflexhiányt, egyensúlyzavart, beszédzavart és zsibbadást is észleltünk. Az esetek majdnem egyharmadában azonban semmilyen neurológiai tünet nem volt, az ő esetükben a diagnózist laboratóriumi vizsgálatok alapján lehetett felállítani (5. táblázat).

Neurológiai tünetek		
Fejfájás	52	29,71%
Szédülés	23	13,14%
Homályos látás/látásromlás	64	36,57%
Kettős látás	4	2,29%
Látótérkiesés	6	3,43%
Szem fényérzékenysége	2	1,14%
Fülzúgás	24	13,71%
Halláscsökkenés	11	6,29%
Paresis	3	1,71%
Járászavar	3	1,71%
Beszédzavar	3	1,71%
Koncentráció csökkenés	3	1,71%
Memória zavar	4	2,29%
Reflex hiány	2	1,14%
Zsibbadás	3	1,71%
Egyensúlyzavar	2	1,14%
Hallucináció	1	0,57%
Nincs neurológiai tünet	56	32%

5. táblázat

Neuroszifiliszos betegek neurológiai tünetei

Liquor vizsgálat, alkalmazott terápia, és a terápiás válasz

A vizsgált beteganyagban 139 esetben végeztek lumbálpunkciót a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinikáján. A 2020-as európai guideline alapján okuláris szifilisz esetén nem kötelező a lumbálpunkció, mivel az per se neuroszifilisznek tekintendő, emiatt beteganyagunkban az okuláris tüneteket mutató betegek többségénél ez nem történt meg. A liquorból készült laborvizsgálatokban emelkedett fehérje és -lymphocytá számot láttunk. (A 7. táblázatban jelölt kétféle fehérje és sejtszám átlag a 2020. előtti és utáni, módosított labor-mértékegységek miatt szerepel.) A liquor TPPA titer mediánja beteganyagunkban 1:320 volt (6. táblázat).

A klinikánkon neuroszifilisszel diagnosztizált betegek közül 162 esetben alkalmaztunk 14 napig tartó, intravénás penicillin G terápiát, napi 6x4 M NE összdózisban. 6 esetben penicillin G helyett per os doxycyclint, 4 esetben intravénás ceftriaxon kezelést alkalmaztunk. 1 esetben ceftriaxon kezelés után per os doxycyclin kezelést alkalmaztunk. Egy beteg az első 4 M NE penicillin iv. megadása után saját felelősségére otthonába távozott, később egy másik intézményben protokollnak megfelelően komplettálta az antibiotikum kezelést.

Lumbálpunkció labor eredményei:		
Liquor összefehérje átlag (mg%)	56,96	56 esetben
Liquor sejtszám átlag (/3)	31,84	56 esetben
Liquor fehérje átlag (mg/L)	469,88	26 esetben
Liquor fehérvérsejtszám átlag (/mm ³)	18,12	26 esetben
Liquor TPPA medián	1:320	124 esetben

6. táblázat
Lumbálpunkció labor eredményei

Az alkalmazott antibiotikum terápia hatására a szérumban RPR titer HIV-vel fertőzött egyéneknél 1 évvel, a többi esetben pedig fél évvel később a diagnózis felállításakor mért titerhez képest csökkent (7. táblázat). A betegek bőr- és neurológiai tünetei javultak.

Szérumban RPR	Diagnóziskor	Kezelés után
Medián	1:128 (169 esetben)	1:8 (105 esetben)

7. táblázat
Szérumban RPR titer átlaga a diagnózis felállításakor és a kezelés után

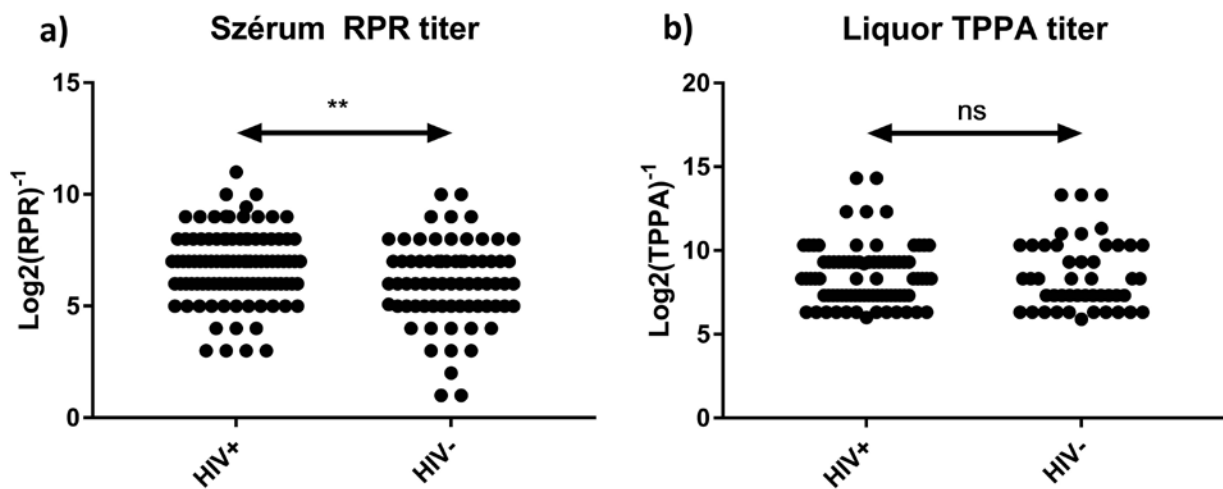
A beteganyagunkban a HIV pozitív betegek a neuroszifilisz diagnózis felállításakor mért szérumban RPR titer átlaga (1:256) szignifikánsan magasabb volt a HIV negatív betegek szérumban RPR titer átlagához (1:128) képest ($p < 0.005$). A liquor TPPA titer érték a HIV pozitív és a HIV negatív betegek között statisztikailag nem különbözött (2. ábra).

Megbeszélés

A neuroszifilisz klinikai megjelenése és a fertőzött betegpopuláció összetétele az évek során megváltozott, ami az antibiotikumoknak való kitettségnek és a HIV-vel élők számának növekedésének tulajdonítható (19). Napjainkban a neuroszifilisz klinikai képe gyakran nem specifikus, és a betegség a szifilisz természetes lefolyása során bármikor kialakulhat. Bár kezeletlen HIV-vel élő betegek esetében a neuroszifilisz fulminánsabb lefolyású lehet, az immunkompetens egyéneknél a betegség larváltabbban, aspecifikus tünetekkel jelentkezhet, diagnosztikai nehézségeket okozva (26).

Retrospektív tanulmányunk során a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán az elmúlt 10 év alatt diagnosztizált, kezelt, és gondozott neuroszifilisz betegek tulajdonságait vizsgáltuk meg. Betegcsoportunk átlag életkora 42 év volt. Bár Magyarországon az összes újonnan diagnosztizált szifilisz eset egyharmada nő, a mi betegcsoportunkban a neuroszifilisz nők aránya jóval alacsonyabb volt (4). Az ECDC adatai szerint 2019-ben hazai, újonnan diagnosztizált szifilisz betegek 20%-a MSM populációból származott. A kontaktkutatás során a partnerek neme alapján a vizsgálatunkban résztvevő neuroszifilisz férfi betegek több, mint 50%-a az MSM populációból származott. A 10 éves vizsgálati periódus alatt a neuroszifilisszel diagnosztizált betegek több, mint kétharmada HIV-vel élő is volt. Ez az arány a neuroszifilisz eseteket vizsgáló nemzetközi kutatásokhoz képest jóval magasabb (8,27,28). Egyéb STI-kkel való koinfekció egyedül *N. gonorrhoeae* esetén volt magas. Az alacsony *C. trachomatis* pozitív esetszám a neuroszifilisz betegek körében a nem rutinszerűen végzett szűrés következménye lehet.

Bár a neuroszifilisz alap esetben nem manifesztálódik bőrtünettel, tekintettel arra, hogy a kórkép a szifilisz bár-



2. ábra

a) HIV pozitív és a HIV negatív betegek szérumban RPR titer értékei (n=169). b) HIV pozitív és HIV negatív betegek liquor TPPA titer értékei (n=124). **: $p < 0.005$, ns: nem szignifikáns

melyik stádiumában előfordulhat, a neuroszifilisz esetén előforduló bőrtünetek általában az adott szifilisz stádiumnak felelnek meg. A vizsgált beteganyagban a betegek felének a diagnózis felállításakor nem volt kután léziója. A bőrtünetek közül leggyakoribb a papulosus exanthema volt. Egy – a napjainkban ritkának számító – gummás tünetet mutató beteg is szerepelt a vizsgálatunkban.

Neuroszifilisz gyanúját szifilisszel diagnosztizált beteg addig más kórokkal nem magyarázható neurológiai panaszai keltik fel. Szifilisz betegeknel gyakran megfigyelhető különböző típusú fejfájás, és gondot okozhat a fejfájás szindrómák differenciáldiagnózisa is. Ha egy szifilisz betegnek fejfájása van, neuroszifiliszre kell gondolni (29). A fejfájás gyakorisága a neuroszifilisz lefolyása során a különböző vizsgálatok szerint 5-39% körül mozog (8,27,30,31). Kutatásunkban a fejfájás az egyik leggyakoribb tünet volt, az esetek harmadában előfordult. Gyakori tünet volt még a homályos látás és a látáscsökkenés. Okuláris szifilisz részeként vizsgálatunk során 64 betegnek homályos látása alakult ki. A klasszikus neuroszifilisz tünetei (paresis, járászavar, reflexhiány) nagyon ritkán fordultak elő.

Fontos kiemelni, hogy a betegek majdnem egyharmadának semmilyen neurológiai tünete nem volt. Ilyenkor a gyakorló venerológus alaposága rendkívül fontos. A beteg szérums RPR titer, egyéb koinfekciói (pl. HIV) alapján dönthet az orvos további vizsgálatokról. Neurológiai vagy szemészeti tünetek hiányában neuroszifilisz gyanú esetén a lumbálpunkció diagnosztikus értékű. Lumbálpunkciót követően a liquor VDRL-pozitivitás a neuroszifilisz diagnózisát egyértelműen alátámasztja (32). Azonban, tekintettel a liquor VDRL alacsony szenzitivitására, a liquor VDRL negativitása esetén az emelkedett liquor fehérvérsejtszám, emelkedett liquor fehérje, és emelkedett liquor TPPA titer (>1:320) is segíthet neuroszifilisz diagnózisának felállításában (9).

Neuroszifilisz-gyanús betegeink között 139 esetben végeztek lumbálpunkciót. A liquor vizsgálata során a fehérvérsejtszám, az összfehérje mennyiség és TPPA titer emelkedett volt.

Kiemelendő, hogy HIV pozitív és HIV negatív betegek diagnóziskor meghatározott szérums RPR titerjeit összehasonlítva, a HIV pozitív betegek RPR titerje statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a HIV negatív betegekenél. Ez egybevág a nemzetközi irányelvek azon javaslatával, miszerint HIV-vel élőknel 1:32 RPR titer felett javasolt a lumbálpunkció elvégzése. Bár a HIV pozitív betegek TPPA titerének átlaga magasabb volt, mint a HIV negatív betegeké, a két csoport között statisztikailag szignifikáns különbséget nem tudunk kimutatni.

Neuroszifilisz kezelésére a nemzetközi ajánlások szerint első vonalban napi 6x4 M NE intravénás penicillin G adandó 14 napig. Penicillin allergia esetén 2 g/nap intravénás ceftriaxon vagy 28 napig tartó emelt dózisú doxycyclin kezelés javasolt (17). A 10 éves periódus során a fent említett terápiás lehetőségeket mind alkalmaztuk. A kezelések hatására a betegek bőr- és neurológiai tüneteiben javulást észleltünk. Továbbá, a kezelés előtti szérums RPR titer ke-

zelés után (HIV negatív betegek esetén 6 hónappal később, HIV pozitív betegek esetében 12 hónappal később) minimum négyszeres csökkenést mutatott, amely megfelel a szakirodalom szerinti gyógyultság kritériumának.

A neuroszifilisz diagnosztizálása napjainkban az egyre inkább jellemző atípusos tünetek, vagy épp a tünetmentesség miatt kihívást jelenthet. Fontos, hogy a korábban szifilisszel diagnosztizált betegek bármilyen idegrendszeri (beleértve fejfájást is), illetve szemészeti tünete esetén neuroszifilisz lehetőségével számolni kell. A társszakkal, különösen a neurológiával és a szemészettel való együttműködés a neuroszifilisz menedzselésében elengedhetetlen.

Összefoglalás

A neuroszifilisz még napjainkban is előfordul és továbbra is klinikai problémát jelent, különösen akkor, ha atipikus vagy tünetmentes formában jelentkezik. HIV pozitív betegek legenyhébb tüneteiben is gondolni kell neuroszifilisz lehetőségére. A betegség előfordulási gyakorisága számos kutatás szerint növekszik. Retrospektív tanulmányunk azt mutatta, hogy a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 11 éves periódus alatt 175 esetet diagnosztizáltunk különböző tünetekkel, de a betegek egy jelentős része tünetmentes volt. A neuroszifilisz továbbra is egy súlyos neurológiai betegség, így a fertőzés megelőzése, a kombinációs prevenció propagálása, és a beteg bizalmát elnyerő orvosi hozzáállás legalább olyan fontosak, mint az adekvát diagnózis és kezelés.

Köszönetnyilvánítás:

Neuroszifilisz betegeknek diagnosztikája és ellátása során végzett munkájukért köszönettel tartozunk alábbi társklinikáinknak, és az ott dolgozó munkatársaknak:

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika
Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika
Semmelweis Egyetem, Orvosi Képzőközpont

IRODALOM

1. *Waugh M*: The centenary of *Treponema pallidum*: on the discovery of *Spirochaeta pallida*. *Int J STD AIDS*. (2005) 16(9), 594–5. doi: 10.1258/0956462054944534
2. *Seña AC, Pillay A, Cox DL, és mtsai.*: *Treponema* and *Brachyspira*, Human Host-Associated Spirochetes. In: *Manual of Clinical Microbiology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2022 Dec 4]. p. 1055–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555817381.ch60>
3. Syphilis – Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022 [cited 2022 Dec 4]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2019>
4. Szexuálisan terjedő fertőzések [Internet]. [cited 2022 Dec 4]. Available from: https://antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/szexfert
5. *Sparling PF, Swartz MN, Musher DM, és mtsai.*: Clinical manifestations of syphilis. *Sexually Transmitted Diseases*. (2008), 661–84.
6. *Gjestland T*: The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard mate-

- rial. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). (1955) 35(Suppl 34), 3–368. doi: 10.2340/00015555343368
7. *Marra CM*: Neurosyphilis. *Continuum* (Minneapolis Minn). (2015) 6, 1714–1728. doi: 10.1212/CON.0000000000000250
 8. *Ozturk-Engin D, Erdem H, Hasbun R, és mtsai.*: Predictors of unfavorable outcome in neurosyphilis: Multicenter ID-IRI Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (2019) 38(1), 125–34. doi: 10.1007/s10096-018-3403-7
 9. *Davis LE, Schmitt JW*: Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol*. (1989) 25(1), 50–55. doi: 10.1002/ana.410250108
 10. *Lukehart SA, Hook III EW, Baker-Zander SA, és mtsai.*: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. *Annals of Internal Medicine*. (1988) 109(11), 855–862. doi: 10.7326/0003-4819-109-11-855
 11. *Hobbs E, Vera JH, Marks M, és mtsai.*: Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol*. (2018) 18(3), 211–218. doi: 10.1136/practneurol-2017-001754
 12. *Chow F*: Neurosyphilis. *Continuum* (Minneapolis Minn). (2021) 27(4), 1018–1039. doi: 10.1212/CON.0000000000000982
 13. *Gonzalez H, Koralknik IJ, Marra CM*: Neurosyphilis. *Semin Neurol*. (2019) 39(4), 448–455. doi: 10.1055/s-0039-1688942
 14. CDC – Clinical Advisory: Ocular Syphilis in the United States [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/clinicaladvisoryos2015.htm>
 15. *Dutta Majumder P, Chen EJ, Shah J, és mtsai.*: Ocular Syphilis: An Update. *Ocul Immunol Inflamm*. (2019) 27(1), 117–125. doi: 10.1080/09273948.2017.1371765
 16. *Workowski KA, Bolan GA*: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. (2015) 64(RR-03), 1–137.
 17. *Janier M, Unemo M, Dupin N, és mtsai.*: 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2021) 35(3), 574–588. doi: 10.1111/jdv.16946
 18. *Marks M, Lawrence D, Kositz C, Mabey D*: Diagnostic performance of PCR assays for the diagnosis of neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Infect*. (2018) 94(8), 585–588. doi: 10.1111/ijid.12095
 19. *Khamaysi Z, Bergman R, Telman G, Goldsher D*: Clinical and imaging findings in patients with neurosyphilis: a study of a cohort and review of the literature. *Int J Dermatol*. (2014) 53(7), 812–819.
 20. *Czarnowska-Cubala M, Wiglusz MS, Cubala WJ, és mtsai.*: MR findings in neurosyphilis—a literature review with a focus on a practical approach to neuroimaging. *Psychiatr Danub*. (2013) 25 Suppl 2, 153–157.
 21. *Chesson HW, Heffelfinger JD, Voigt RF, Collins D*: Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in the United States, 2002. *Sex Transm Dis*. (2005) 32(5), 265–269. doi: 10.1097/01.olq.0000162359.75509.9c
 22. *Golden MR, Marra CM, Holmes KK*: Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. (2003) 290(11), 1510–1514. doi: 10.1001/jama.290.11.1510
 23. *Ghanem KG*: Evaluation and Management of Syphilis in the HIV-Infected Patient. *Curr Infect Dis Rep*. (2010) 12(2), 140–146. doi: 10.1007/s11908-010-0083-6
 24. *Zetola NM, Klausner JD*: Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis*. (2007) 44(9), 1222–1228. doi: 10.1086/513427
 25. *Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, és mtsai.*: Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*. (2008) 22(10), 1145–1151. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830184df
 26. *Timmermans M, Carr J*: Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2004) 75(12), 1727–1730. doi: 10.1136/jnnp.2004.031922
 27. *Drago F, Merlo G, Ciccarese G, Agnoletti Af, és mtsai.*: Changes in neurosyphilis presentation: a survey on 286 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. (2016) 30(11), 1886–1900. doi: 10.1111/jdv.13753
 28. *Kissani N, Nafia S, Zahlane S, Louhab N*: Neurosyphilis: a series of 178 cases at the 3rd-level hospital of Marrakesh (Morocco). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (2021) 40(10), 2129–2135. doi: 10.1007/s10096-021-04253-y
 29. *Bhai S, Lyons JL*: Neurosyphilis Update: Atypical is the New Typical. *Curr Infect Dis Rep*. (2015) 17(5), 481. doi: 10.1007/s11908-015-0481-x
 30. *Zhang HL, Lin LR, Liu GL, és mtsai.*: Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era. *Dermatology*. (2013) 226(2), 148–156. doi: 10.1159/000347109
 31. *Mitsonis CH, Kararizou E, Dimopoulos N, és mtsai.*: Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci*. (2008) 118(9), 1251–1257. doi: 10.1080/00207450701239426
 32. Syphilis – STI Treatment Guidelines [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis.htm>

Érkezett: 2022.12.23.

Közlésre elfogadva: 2023.01.09.