

Epilepsija i demencija – kliničke manifestacije neurosifilisa

I. Kovačević, S. Hajnšek, B. I. Šepec, Ž. Petelin, S. Nanković, R. Petrović¹, D. Ozretić², I. Bielen³

SAŽETAK – Neurosifilis se može javiti u oko 10-33% neliječenih osoba s ranim oblikom sifilisa, obično oko 15-30 godina nakon primarne infekcije s *Treponema pallidum*. Glavni znakovi tercijarnog oblika sifilisa odnosno progresivne paralize su demencija, mioklonizmi, epileptičke atake, psihoza, disartrija, akcijski tremor i tetrapareza. Prikazujemo pacijenta koji je u dobi od 40 godina razvio parcijalne epileptičke atake s rijetkim sekundarnim generalizacijama, dok su se nekoliko mjeseci kasnije javile glavobolja i sporo progresivna demencija. Osim kognitivne deterioracije nije bilo drugih neuroloških znakova bolesti. EEG je ukazao na usporenu osnovnu aktivnost i paroksizme delta aktivnosti s elementima dvo- i trogrih valova te šiljak val kompleksa tipičnih za encefalopatiju te je stoga učinjena opsežna dijagnostička obrada. MR-om se prikazala cerebralna atrofija i diseminirane T2 i FLAIR hiperintenzivne lezije osobito u frontalnim i temporalnim regijama. SPECT je verificirao izrazitu redukciju cerebralnog protoka. Serološki testovi krvi i likvora potvrdili su dijagnozu neurosifilisa.

Ključne riječi: demencija, EEG, epileptičke atake, MR, neurosifilis, progresivna paraliza, SPECT

UVOD

Neurosifilis, tercijarni oblik sifilisa, je potencijalno razarajuća infekcija središnjeg živčanog sustava, uzrokovana spirohetom *Treponema pallidum*. Incidencija primarnog i sekundarnog sifilisa je porasla 1989. godine na 18,4 na 100,000 stanovnika uglavnom zahvaljujući pacijentima s AIDS-om (homoseksualni muškarci) i ovisnicima o drogi (krek kokainu) (1,2). Godine 1997. incidencija je pala za šest puta, ali se od 2000. godine bilježi neočekivani porast novih slučajeva (2). Godine 1999., prema

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Zagreb, Hrvatska

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

² Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³ Klinika za neurologiju, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, u svijetu je među odraslima bilo oko 12 milijuna novih slučajeva sifilisa (3). Neurosifilis se razvija u oko 10-33% neliječenih osoba s ranim oblikom sifilisa (2,4). Dva puta je češći u muškaraca u odnosu na žene i dva do tri puta češći u bijelaca nego u crnaca (4). Među inficiranima HIV-om oko 15% ima serološki pozitivan sifilis, a oko 1% ima neurosifilis (21).

Glavni tipovi neurosifilisa su: asimptomatski, meningealni, meningovaskularni, paretički, tabetički, spinalni i optički. Treponeme obično invadiraju središnji živčani sustav (SŽS) unutar 3 do 18 mjeseci nakon inokulacije. Dijagnoza asimptomatskog sifilisa, koja se postavlja u 35% svih koji su bili inficirani (4), u potpunosti se temelji na serološkim nalazima krvi i likvora, uz broj limfocita koji bi trebao biti veći od $5/\text{mm}^3$, a u rijetkim slučajevima mogu se naći Argyll Robertsonove zjenice. Inicijalni događaj je meningitis, koji se javlja u oko 25% svih slučajeva sifilisa (5). Obično je asimptomatski, ali ponekad može uzrokovati paralizu moždanih živaca, epileptičke atake, cerebrovaskularne incidente (zahvaljujući meningovaskularnim lezijama) i porast intrakranijalnog tlaka. Spinalni meningovaskularni sifilis može imati oblik sindroma prednje spinalne arterije. Cerebrovaskularni sifilis se obično javlja 6-7 godina nakon primarne infekcije (5). Cerebralni infarkti su slični onima mnogo češćih uzroka, ali pacijenti su mlađi nego oni s aterosklerozom. Tabes dorsalis ili progresivna lokomotorna ataksija razvija se 15-30 godina nakon primarne infekcije, uglavnom zahvaljujući degeneraciji stražnjih korijenova (uglavnom lumbosakralnih) i stražnjih kolumni. Nakon razdoblja od također 15-30 godina može se javiti oštećenje parenhima (atrofija, gliozna) i meningealna fibroza sa simptomima kroničnog meningoencefalitisa, poznatog pod imenom progresivna paraliza, paretički neurosifilis ili *dementia paralytica*. Glavni znakovi razvijenog oblika su demencija, mioklonizmi, epileptičke atake, psihoza, disartrija, akcijski tremor i tetrapareza. U kasnom stadiju bolesti, koji se općenito javlja unutar 5 godina od nastanka simptoma, gotovi svi pacijenti s progresivnom paralizom su dementni, često s periodičnim konvulzijama i progresivnim vegetativnim propadanjem (3). Neliječena progresivna paraliza je fatalna unutar 3 do 5 godina (2). Parenhimalna oštećenja mogu također uzrokovati meningomijelitis (Erbova spastična paraplegija). U kasnim oblicima sifilisa mogu se naći Argyll Robertsonove zjenice (90% slučajeva), atrofija optičkog živca i oftalmpareza (5).

Diferencijalno dijagnostičke mogućnosti su široke. Ako se bolesnik prikazuje paralizom kranijalnih živaca treba razmatrati tuberkulozni ili drugi bakterijski odnosno gljivični bazalni meningitis. U meningovaskularnom obliku sifilisa dolaze u obzir svi oblici ishemijskog infarkta mozga. Ako su prisutne gume treba isključiti druge kompresivne procese u smislu tumorskih procesa. Progresivna paraliza se može prikazivati brojnim psihijatrijskim simptomima uključujući delirij, demenciju, maniju, psihozu, promjene osobnosti i depresiju. Tabes dorsalis može davati kliničku sliku subakutne kombinirane degeneracije kralježnične moždine, a u obzir dolazi i multipla skleroza. Klinička prezentacija neurosifilisa s kombinacijom demencije i epilepsije također ima široku diferencijalnu dijagnostiku uključujući toksičnu, metaboličku i Hashimoto encefalopatiju, limfom SŽS-a, progresivne mioklone epilepsije, brojne imunološke bolesti kao intrakranijalni granulomatozni arteritis, nodozni poliarteritis, sistemski eritemski lupus, *Morbus Sjögren*, Wegenerovu granulomatozu, Behçetovu bolest, limbički paraneoplastički encefalitis, sarkoidozu i zarazne bolesti kao HIV, herpes simpleks, herpes zoster i druge neurotrofnim virusima uzrokovane encefalitise.

Dijagnoza neurosifilisa se temelji na pozitivnim serološkim testovima: netreponemalni *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) i treponemalni *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-ABS) i *Treponema Pallidum Hemagglutination Assay* (TPHA). Abnormalni nalazi likvora uključuju limfocitnu pleocitozu, povišene proteine i pozitivne oligoklonalne trake. Nužna je detaljna neurološka, psihološka i kognitivna evaluacija, a u određenim slučajevima i konzultacija psihijatra. Nalaz elektroencefalograma (EEG) nije specifičan, ali većina pacijenata ima neke EEG promjene uključujući spore aktivnosti, šiljke, zašiljene valove i periodična lateralna epileptiformna izbijanja (*Periodic Lateralized Epileptiform Discharges* - PLED) osobito iznad frontotemporalnih regija. Pacijentima s progresivnom paralizom magnetska rezonancija (MR) pokazuje cerebralnu atrofiju (najizraženiju u temporalnim regijama), ventrikulomegaliju, diseminirane T2 hiperintenzivne lezije i imbibiciju meningi (3,6). Perfuzijska jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (*Single Photon Emission Computed Tomography* - SPECT) mozga s tehnejem-99m-etil cisteinat dimerom ($\text{Tc}^{99\text{m}}$ -ECD) ukazuje na značajnu redukciju cerebralnog protoka krvi, osobito obostrano kortikalno frontalno i temporalno.

Standardno liječenje neurosifilisa je parenteralna primjena penicilina G (benzilpenicilina). Jarisch-

Herxheimerova reakcija s povišenom temperaturom i agravacijom simptoma siflisa, uključujući egzacerbaciju psihoze i razvoj epileptičkih ataka, može nastati odmah nakon uvođenja penicilina. Penicilin sam po sebi može biti epileptogen kod pacijenata s oštećenom krvno-moždanom barijerom (7). Alternativni lijekovi za bolesnike alergične na penicilin su ceftriakson ili tetraciklini, za koje je poznato da su učinkoviti, no navedeno nije dokumentirano u većim studijama (3).

Prikazujemo slučaj bolesnika s neurosifilisom koji je najprije razvio parcijalne epileptičke atake s rijetkim sekundarnim generalizacijama, a nekoliko mjeseci kasnije javila se glavobolja i sporo progresivna demencija.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik u dobi od 41 godine, radnik sa srednjom stručnom spremom, oženjen, hospitaliziran je zbog učestalih epileptičkih ataka i progresivnog kognitivnog propadanja.

Obiteljska anamneza je negativna na epilepsije, otac je bio etiličar, majka je imala recidivirajuće cerebrovaskularne incidente, umrla je od infarkta miokarda, brat je operiran zbog dobroćudnog tumora mozga.

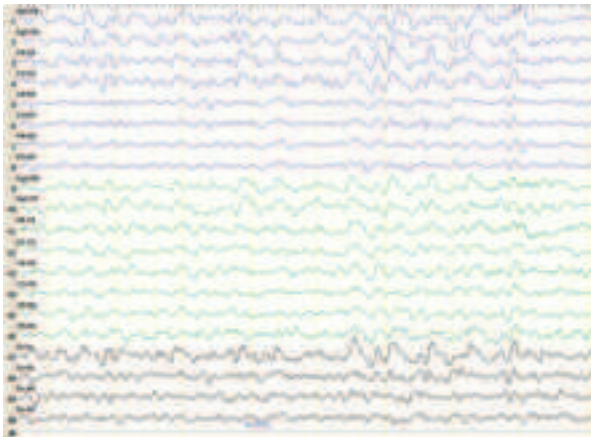
U osobnoj anamnezi navodi uredan psihomotorni razvoj, uglavnom je bio zdrav, u dobi od 12 godina imao je osip po cijelom tijelu nepoznate etiologije, do 25. godine živio je u Bosni, u dobi od 35 godina doživio je udar groma bez značajnijih posljedica.

Sadašnja bolest počela je u dobi od 40 godina (prosinac 2008. god.) kada je bolesnik doživio prvu jednostavnu parcijalnu epileptičku ataku s grčevnjem lijeve polovice lica, parestezijama lijevih ekstremiteta i otežanim govorom. Učinio je MSCT mozga koji je bio uredan, a tegobe su shvaćene kao tranzitorna ishemijska ataka. Od siječnja 2009. godine imao je učestalije parcijalne epileptičke atake (2 do 4 puta tjedno) kojima bi povremeno prethodila epigastrična aura uz zbunjenost i djelomičnu amneziju za atake što govori za razvoj kompleksnih parcijalnih napadaja vjerojatno temporalnog ishodišta. Krajem siječnja bolesnik je doživio prvu generaliziranu epileptičku ataku s postiktalnom motornom disfazijom i prolongiranim razdobljem smetenosti. U terapiju je uveden antiepileptik karbamazepin te je bolesnik dva mjeseca bio klinički dobro. U travnju 2009. godine, usprkos redovitom uzimanju terapije, ponovno se javljaju gotovo svakodnevne kompleksne parcijalne epileptičke

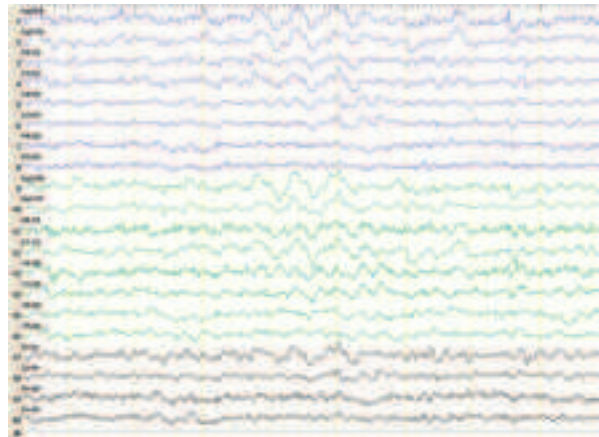
atake. MR mozga je ukazao na uznapredovale atrofične promjene. EEG je bio difuzno disritmički promijenjen s dominantnom theta aktivnošću. Psihijatrijskim pregledom nisu utvrđeni znakovi psihijatrijskog poremećaja. Od svibnja iste godine navodi pojavu difuznih glavobolja te poteškoće s pamćenjem i koncentracijom. Postaje psihomotorno usporen uz poteškoće pri obavljanju rutinskih poslova. Javljaju se i prolongirane kompleksne parcijalne atake s emocionalnim aurama u obliku straha, kompleksnim vizualnim halucinacijama i nefamilijarnim nerealnim rekolekcijama (*jamais vu*) što odgovara fenomenologiji epileptičkih ataka limbičkog sustava. Na kontrolnom pregledu neurolog je karbamazepin zamijenio okskarbazepinom. U lipnju je učinjen SPECT mozga koji je ukazao na granično smanjenu perfuziju velikog mozga, osobito orbitofrontalno desno te suspektno obostrano parijetotemporalno. Vitamin B12 i folna kiselina su bili u granicama normale. U kolovozu je na kontrolnom pregledu psihijatra u terapiju dodan antidepresiv citalopram zbog pogoršanja kognitivno-mnjestičkog statusa s depresivnom kliničkom slikom.

U dobi od 41 godine, krajem kolovoza 2009. godine, hospitaliziran je u našoj klinici zbog sve učestalijih epileptičkih parcijalnih ataka, pogoršanja kognitivnog statusa i izraženije glavobolje. Neurološkim pregledom našla se diskretna asimetrija zjenica (desna šira), urednih reakcija na svjetlost i akomodaciju uz uredan ostali neurološki status. Neurokognitivnim testiranjem utvrđeni su kortikalni poremećaji, primarno temporoparijetalnog, a u manjoj mjeri frontalnog režnja, s dominantnom psihomotornom usporenošću. *Mini-Mental State Examination* (MMSE) bio je 23/30, test crtanja sata (*Clock Drawing Test - CDT*) 6/10, uz izražene smetnje održavanja pažnje i koncentracije, smetnje pamćenja (*short term* verbalne memorije), konstrukcijsku apraksiju, disegzekutivni sindrom te perserveriranje s ponavljanjem istog obrasca ponašanja. Psihološkim testiranjem utvrđen je reducirani kapacitet neposrednog upamćivanja riječi, slabije učenje tijekom ponavljanja, deficitarna vizuomotorička reprodukcija i konstruktivne sposobnosti, psihomotorna usporenost (više mentalna nego motorička) te izrazita nesigurnost i regresija do razine pseudodemencije.

EEG je bio dominantno u theta aktivnosti, s interponiranjem učestalih delta valova 2-3 Hz do 75 μ V anteriorno i tendencijom grupiranja preko obje hemisfere, na hiperventilaciju je bila prisutna izrazita vulnerabilnost uz pojavu predominantne delta aktivnosti 1-2 Hz do 100 μ V sa superponiranim dvo-



Sl. 1.



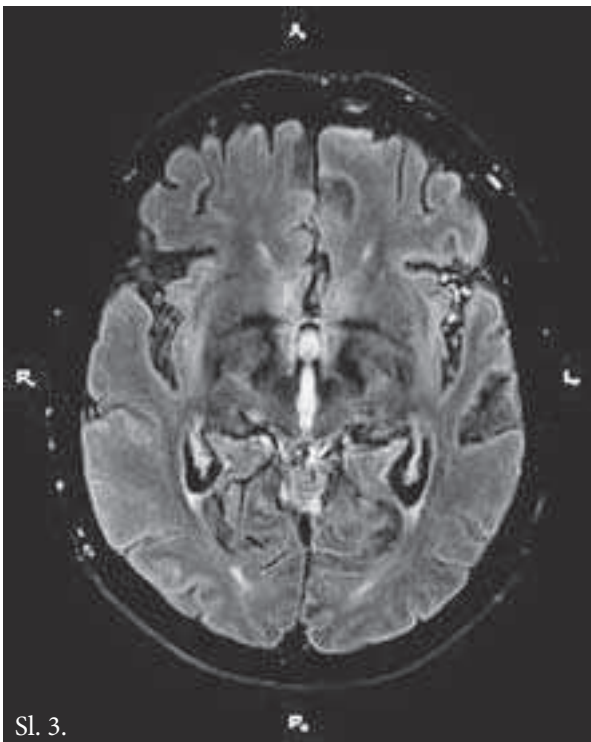
Sl. 2.

Sl. 1 i 2. EEG tijekom hiperventilacije: vidljivi delta valovi 1-3 Hz do 100 μ V anteriorno s tendencijom grupiranja preko obje hemisfere, uz superponirane dvogrbe i trogrbe valove te paroksizme abortivnog šiljak-val kompleksa sporije varijante.

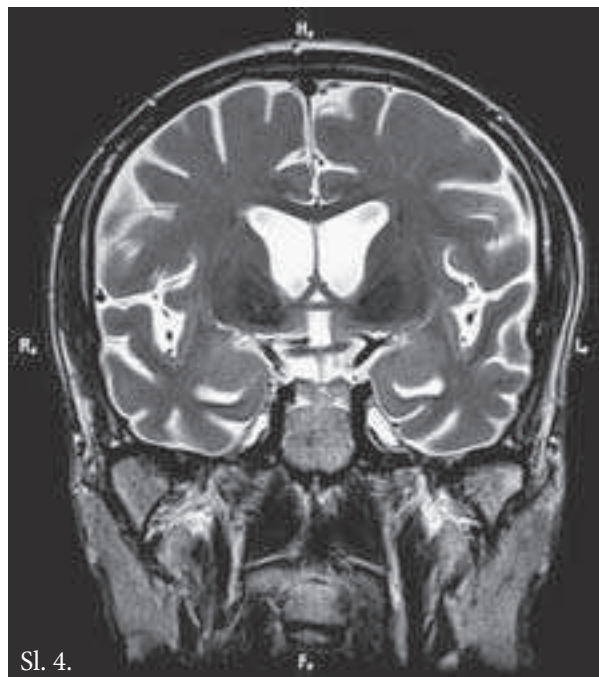
grbim i trogrbim encefalopatičnim valovima te paroksizmima abortivnog šiljak-val kompleksa sporije varijante kao znak angažmana dubljih medijalnih struktura (sl. 1 i 2).

MR mozga (1.5 T) je ukazao na izrazitu atrofiju parenhima osobito temporalnih i frontalnih režnjeva te oba hipokampusa uz dilatirani ventrikularni sustav proporcionalno atrofiji, zatim mrljastu hiper-

intenzivnu leziju na T2 mjernim i FLAIR presjecima u precentralnom girusu desno subkortikalno te obostrano umjerene periventrikularne leukoencefalopatske promjene vjerojatno vaskularne etiologije. Zbog nejasnog nalaza učinjen je i MR mozga na uređaju od 3 T kojim je utvrđen veći broj hiperintenzivnih lezija, i nadalje je bio prisutan mrljasti subkortikalni hiperdenzitet u srednjoj trećini desnog precentralnog girusa (motoričkog područja za ruku), zatim simetrični mrljasti hiperintenzitet u vršku temporalnih režnjeva, obje amigdaloidne

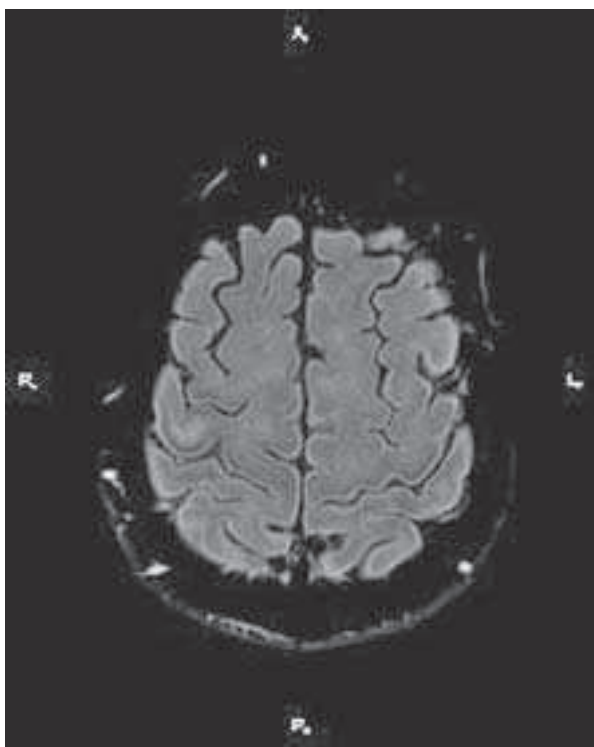


Sl. 3.



Sl. 4.

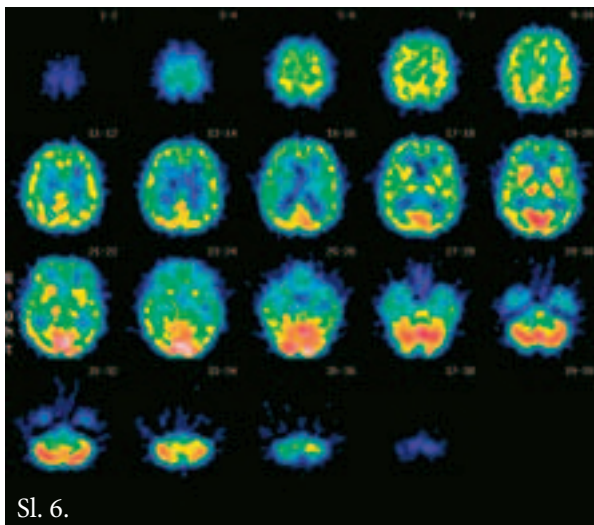
Sl. 3 i 4. MR mozga (3 T): na T2 mjernim i FLAIR presjecima vidljiva atrofija parenhima osobito temporalnih i frontalnih režnjeva te oba hipokampusa uz dilatiran ventrikularni sustav proporcionalno atrofiji, simetričan mrljasti hiperintenzitet u vršku temporalnih režnjeva, obje amigdaloidne jezgre i unkusa parahipokampalnih girusa, te subinzularno u obje kapsule ekstreme i eksterne, bez znakova imbibicije kontrastom.



Sl. 5. MR mozga (3 T): na T2 mjernim presjecima u srednjoj trećini desnog precentralnog girusa, subkortikalno, u području motoričkog područja za ruku, vidljiva je mrljasta hiperintenzivna lezija.

jezgre i unkusa parahipokampalnih girusa, te subinzularno u obje kapsule ekstreme i eksterne, bez znakova imbibicije kontrastom (sl. 3-5).

SPECT mozga s Tc^{99m} -ECD pokazao je nehomogeno i oslabljeno nakupljanje radiofarmaka u korteksu, tj. globalnu redukciju cerebralnog protoka, ta-

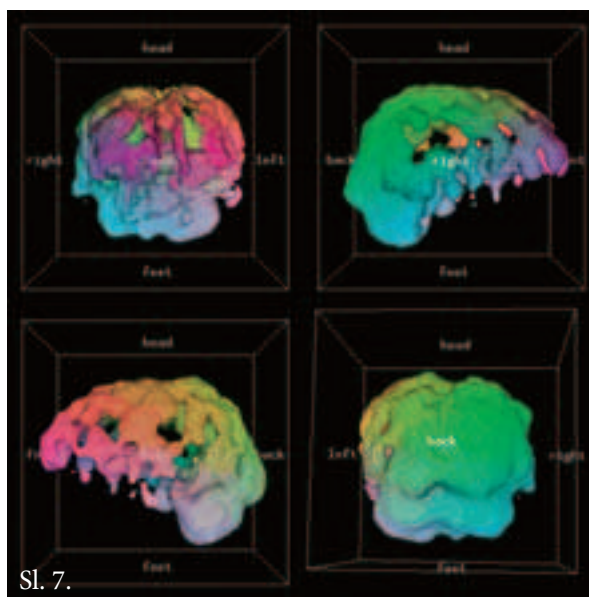


Sl. 6.

kođer s naglašenijim sulkusima kao indirektnim znakom difuzne atrofije, dok je perfuzija malog mozga, talamusa i bazalnih ganglija bila u granicama normale (sl. 6 i 7).

U laboratorijskim nalazima bilo je manjih odstupanja: eritrociti ($4,31 \times 10^{12}/L$), hemoglobin (130 g/L), hematokrit (0,404 L/L), alanin aminotransferaza (105 U/L), kalij (3,8 mmol/L), fosfor (0,68 mmol/L), dok su ostali rutinski laboratorijski nalazi bili uredni. U sedimentu urina bilo je nešto leukocita i bakterija, masa gljivica, dok je stolica bila pozitivna na species *Candida*. Dodatna opsežna laboratorijska obrada seruma učinjena s ciljem isključenja sekundarnih uzroka demencije i epileptičkih ataka također je bila uredna (imunologija, elektroforeza proteina i lipoproteina, apolipoprotein B, akantociti, vitamin E, T4, TSH, hTgAt, ceruloplazmin, bakar, β 2-mikroglobulin, α -fetoprotein, karcinoembrijski antigen, CA 19-9, prostata-specifični antigen, neuron specifična enolaza, CYFRA 21-1, anti-Hu, Yo, Ri, genetska analiza na MELAS i MERRE, hepatitis A, B i C, HIV, TBC). Nađena su malo povišena antitijela na štitnjaču TPO-At (34 IJ/ml) i pozitivna paraneoplastična antitijela anti-PNMA 2, granično pozitivna IgM i pozitivna IgG (1:512) na *B. burgdorferi*, reaktivan VDRL s titrom 1:4, reaktivan TPHA ($>1:5120$), reaktivan IgG-FTA-ABS ($>1:320$) i nereaktivan IgM-FTA-ABS.

Likvorskom analizom nađen je povišeni ukupni broj stanica ($154/mm^3$), od toga 84% limfocita. Citološki nalaz je ukazao na brojne zrele limfatične



Sl. 7.

Sl. 6 i 7. Perfuzijski SPECT mozga s Tc^{99m} -ECD (Neurolite) pokazuje nehomogeno i oslabljeno nakupljanje radiofarmaka u korteksu u smislu globalne redukcije cerebralnog protoka, izraženije u frontalnoj, temporalnoj i parijetalnoj regiji, dok je perfuzija malog mozga, talamusa i bazalnih ganglija u granicama normale.

stanice i limfocite, pokoju nezreliju stanicu (tipa blasta i prolimfocita), nešto promonocita, pokoji granulocit i eritrocit te nešto histiocita (bez karakterističnog PAS-pozitiviteta opisanog u Whippleovoj bolesti). Bili su povišeni ukupni proteini (0,6 g/L), uz značajno povišenu frakciju yglobulina (34%) te pozitivne oligoklonske IgG vrpce samo u likvoru i malo povišen β 2-mikroglobulin (6,7 mg/L). Šest dana kasnije kontrolna analiza likvora ukazala je na porast stanica ($263/\text{mm}^3$), od toga 72% limfocita i nešto veći broj stanica u raspadu (23%) te i nadalje povišene proteine (0,8 g/L). Uredni su bili nalazi glukoze, laktata, klorida, C-reaktivnog proteina, laktat dehidrogenaze, feritina, neuron specifične enolaze, proteina 14-3-3, proteina S100, antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline te imunocitokemije, dok je TauAg bio pozitivan (210 pg/mL referentne vrijednosti <80). Negativna je bila analiza likvora na bakterije, gljivice, *M. tuberculosis*, *B. burgdorferi* IgM, dok je IgG bio pozitivan, te također negativna serološka obrada na neurotropne viruse (HIV, varicela, rubeola, mumps, morbili, KME, HSV1/2, HHV6, EBV, EBNA, CMV, adenovirus) kao i HSV1/2 DNA (PCR). Bili su reaktivni VDRL, TPHA s titrom 1:5120 uz reaktivan IgG-FTA-ABS (1:32) i nereaktivan IgM-FTA-ABS.

Od ostalih nalaza EMNG je ukazao na blažu kroničnu leziju u mišićima stopala i mišićima šaka (presimptomatska motorna polineuropatija) te suspektne miopatske promjene gluteusa (pitanje proksimalne miopatije). Biopsija mišića bila je urednog nalaza. Tonalnim audiogramom utvrđen je uredan prag sluha, zamjedbena redukcija sluha u visokim frekvencijama do 40-50 dB, dok su fundus i vizus bili uredni.

Tijekom hospitalizacije iz terapije je ukinut okskarbazepin, jer se pri povećanju doze bolesnik žalio na glavobolju, uvedeni su antiepileptici lamotrigin (50 mg/dan) i difetoin (300 mg/dan) uz koje se u bolesnika nije opazalo nove epileptičke atake. Analiza likvora pokazala je limfocitnu pleocitozu i povišene proteine, pozitivan netreponemalni VDRL test te pozitivne treponemalne testove (TPHA i FTA-ABS) uz patološke nalaze EEG-a, MRI-a i SPECT-a mozga čime je potvrđena dijagnoza neurosifilisa. U Klinici za infektologiju provedeno je liječenje benzilpenicilinom u dozi od 24 milijuna i.j. u 6 doza/dan tijekom 30 dana. U bolesnika je došlo do djelomičnog oporavka kognitivnih funkcija, a mjesec dana nakon otpusta imao je još dvije kratkotrajne parcijalne senzorne epileptičke atake zbog čega je povećana doza lamotrigina.

Dva i pol mjeseca nakon završene terapije naručen je na kontrolnu bolničku obradu. Neurološki status

je bio uredan. Neurokognitivnim testiranjem primijećeno je znatno poboljšanje kognitivnih funkcija kao i znatno brža motorička reakcija, MMSE je bio 27/30, CDT 6/10, uz i nadalje prisutne blaže smetnje održavanja pažnje i koncentracije te disegzekutivni sindrom. Ispitivanjem ličnosti utvrđene su anksiodepresivne promjene s niskim samopouzdanjem i mogućim poteškoćama prilagodbe. Nalaz EEG-a je bio značajno poboljššan, s osnovnom cerebralnom aktivnosti u alfa frekvenciji uz blaže difuzno disritmične promjene, ali na hiperventilaciju je primijećena izrazita vulnerabilnost s pojavom delta valova iznad anteriornih regija uz učestala paroksizmalna izbijanja. Kontrolni MR mozga (3 T) bio je bez značajnije promjene s vidljivim mrljastim zonama povišenog signala kao na prethodnim snimkama uz izražene atrofične promjene. U likvoru je registriran značajan pad broja stanica kojih je ukupno bilo $15/\text{mm}^3$, od toga 93% limfocita, ukupni proteini su bili 0,44 g/L uz i nadalje povećanu frakciju gamaglobulina (32,9%) te pozitivne oligoklonske IgG vrpce. Serološkom analizom likvora utvrđeni su reaktivni TPHA i IgG-FTA-ABS sa sada nešto nižim titrom, te nereaktivan VDRL. Ranije povećana antitijela na štitnjaču (TPO-At) urednih su kontrolnih vrijednosti. U serumu su registrirane nešto više vrijednosti transaminaza te je malo smanjena doza difetoina (250 mg/dan), a povećana doza lamotrigina (100 mg/dan). U bolesnika nisu zamijećeni novi epileptički napadaji.

RAPRAVA

Parcijalne epileptičke atake s rijetkim sekundarnim generalizacijama, glavobolja i sporo progresivna demencija u našeg su bolesnika bili posljedica kroničnog sifilitičnog meningoencefalitisa. Dijagnoza je postavljena na osnovi pozitivnih seroloških testova (VDRL, TPHA, FTA-ABS), limfocitne pleocitoze, povišenih proteina i pozitivnih oligoklonalnih traka u likvoru. Patološki promijenjeni nalazi EEG-a, MR-a i SPECT-a mozga dodatno su pripomogli postavljanju dijagnoze.

Prilikom infekcije sifilisom dolazi do produkcije dvaju tipova antitijela, nespecifičnih reaginskih antitijela (antikardiolipinskih) i specifičnih antitreponemalnih antitijela, koja se mogu mjeriti netreponemalnim i treponemalnim testom (3). Kardiolipin je supstancija izolirana iz srčanog tkiva koji se koristi kao antigen u flokulacijskom i precipitacijskom testu za sifilis. Test može biti reaktivan u osoba s bilo kojom treponemalnom infekcijom.

VDRL je netreponemalni test, dok su FTA-ABS i TPHA treponemalni testovi (3). Osoba s VDRL

titrom u serumu $\geq 1:32$ ima visok rizik za razvoj neurosifilisa (8). Kardiolipinski antigen koji se koristi u netreponemalnim testovima se može naći i u drugim tkivima što može dati lažno pozitivne rezultate seroloških testova. Zbog toga bi se uvijek trebalo učiniti FTA-ABS i TPHA kao potvrdu pozitivnog VDRL testa za sifilis.

Pleocitoza i povišeni proteini u likvoru se mogu naći u 70% pacijenata s neurosifilisom (3). Većinu od ukupnog broja stanica čine limfociti (9). Korisno je odrediti i IgG indeks s obzirom da disocijacija između relativno malog broja stanica i dosta povećane vrijednosti IgG indeksa može dati doprinos u većoj sigurnosti pri postavljanju dijagnoze neurosifilisa (10). Nalaz oligoklonalnih traka u likvoru ima senzitivnost oko 50% i specifičnost oko 90% tako da nema veće značenje pri postavljanju dijagnoze (10).

Važno je prepoznati rane stadije neurosifilisa kao što su sporo progresivno oštećenje pamćenja i prosuđivanja, promjene ponašanja, gubitak interesa o vlastitom izgledu, što se nažalost ne razlikuje od općeg sindroma demencije. Kognitivni i/ili poremećaj ponašanja javlja se u 33% pacijenata sa sifilisom (3). Obično je manifestacija kasnog neurosifilisa, ali blagi se oblik demencije može opaziti i u ranim stadijima neurosifilisa (11). Predloženi kriteriji probira za neurosifilis su: novonastala demencija, novonastale parcijalne epileptičke atake nepoznate etiologije, pacijenti s organskom komponentom utvrđenom prilikom psihološkog pregleda, visoko rizične skupine [HIV pozitivni osobito s brojem CD4 stanica $\geq 350/\mu\text{L}$ (8), homoseksualni muškarci, prostitutke, pacijenti s anamnezom spolno prenosivih bolesti, ovisnici o drogama ili alkoholu], pacijenti s neurološkim deficitom, s atipičnim bolestima koji ne reagiraju na liječenje te oni s ozbiljnijim i dugotrajnijim duševnim bolestima (4). Dijagnoza meningovaskularnog sifilisa obično se postavlja sa zakašnjenjem, jer postoje mnogi drugi i češći uzroci moždanog udara i meningitisa (2) te bi dijagnozu sifilisa trebala uvijek razmatrati kada je mlađa osoba imala jedan ili više cerebrovaskularnih događaja (5).

Studija Cisse i sur. o atipičnoj prezentaciji neurosifilisa opisuje seriju od 28 slučajeva koji su se prikazali atipičnim oligosimptomatskim sindromom uključujući epileptičke atake, kroničnu glavobolju, perifernu paralizu facijalisa, gluhoću, izoliranu optičku atrofiju i cerebralnu ataksiju (9). Epilepsija i kronična glavobolja (koji su bili prisutni i u našeg bolesnika) bile su najčešće kliničke manifestacije atipične prezentacije neurosifilisa.

Incidencija epileptičkih ataka kod neurosifilisa je od 7% do 60% (3,12). Najčešće se javljaju jednostavni ili kompleksni epileptički napadaji, sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, ili mioklonizmi. *De novo* epileptički status je izuzetno rijetak kao prvi simptom neurosifilisa (12). Na početku epilepsije čak 19% pacijenata s neurosifilisom ima normalan nalaz EEG-a (13). Iako je neurosifilis poznat kao mogući uzrok epileptičkih ataka njegova veza sa PLED rijetko je opisivana (14). PLED se mogu prepoznati u EEG-u pacijenata s neurosifilisom bez radiološki verificiranih fokalnih moždanih lezija (15). Obično se javljaju iznad frontotemporalnih regija kao posljedica ishemijske ili sklopovaskularne sifilisa (15). Usporenja, šiljci, zašiljeni valovi i PLED kao grafoelementi se svi opisuju u neurosifilisu, ali nisu specifični za neurosifilis. Kontrolni EEG nalaz učinjen nakon provedenog specifičnog liječenja može biti uredan ili pokazivati samo usporenja u oštećenoj regiji. EEG našeg bolesnika bio je dominantno u theta aktivnosti s učestalom pojavom visokovoltajnih delta valova i povremeno superponiranim dvogrbim i trogrbim encefalopatičnim valovima izraženije iznad obje frontotemporalne regije te paroksizmima abortivnog šiljak-val kompleksa. Nakon terapije EEG nalaz se poboljšao, osnovna cerebralna aktivnost bila je u alfa ritmu uz umjerenе difuzno disritmičke promjene, ali za vrijeme provokacijskog testa (hiperventilacija) došlo je do pojave izrazito sporih aktivnosti iznad frontotemporalnih regija s paroksizmalnom aktivnošću.

U bolesnika s progresivnom paralizom MR-om se može registrirati cerebralna atrofija (obostrano kortikalno temporalno i frontoparijetalno, najizraženije u temporalnim regijama), ventrikulomegalija, diseminirani T2 hiperintenziteti osobito u frontalnoj i medijalnoj temporalnoj regiji i T2 hipointenziteti globusa palidusa, putamena, glave kaudatusa i talamusa (3). Pacijenti s epileptičkim atakama češće imaju pozitivan nalaz MR-a u smislu difuzne atrofije, promjena medijalnog dijela temporalnog režnja te imbibicije meningi kontrastom (6). Tehnikom snimanja *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) mogu se precizije prikazati specifične cerebralne sifilitične gume, odnosno jukstakortikalne nodularne lezije koje se imbibiraju, s umjerenom ograničenom difuzijom, duralnim repom i okolnim vazogenim edemom (3).

Perfuzijski SPECT mozga u osoba s progresivnom paralizom pokazuje izrazitu redukciju cerebralnog protoka, osobito bilateralno kortikalno frontalno i temporalno. Pozitronska emisijska tomografija (PET) je također korisna pretraga u evaluaciji bolesnika s neurosifilisom s obzirom da je registriran

smanjen metabolizam glukoze (16). Nakon anti-biotske terapije dolazi do značajnog poboljšanja protoka registriranog SPECT-om, ali atrofija mozga otkrivena MR-om kao rezultatom progresivne ozljede neurona je ireverzibilna.

ZAKLJUČAK

Rana dijagnoza i liječenje sifilisa u početnoj fazi su važni, jer se i demencija i epilepsija mogu poboljšati nakon antibiotske terapije. Liječenje ne samo da može zaustaviti daljnju progresiju bolesti, nego omogućava i gotovo kompletan oporavak. Nakon provedene terapije penicilinom epilepsija ima vrlo dobru prognozu ako bolesnika liječimo antiepileptikom prikladnim za parcijalne atake u optimalnoj dozi. SPECT je mnogo osjetljiviji nego MR u evidentiranju abnormalnosti mozga u pacijenata s neurosifilisom te bi se trebao raditi u svakog pacijenta s demencijom. Ako se uoči smanjena perfuzija u frontotemporalnim regijama, bez obzira na uredan MR, preporučuje se specifično serološko testiranje na sifilis. Nakon terapije penicilinom dolazi do postupne normalizacije nalaza likvora, a titar zabilježen serološkim testovima postane niži. EEG se normalizira ili se mogu otkriti blaže promjene, ili kao u našeg bolesnika, usporenja i paroksizmalne aktivnosti su registrirane samo tijekom provokacijskog testa (hiperventilacije). Protokol krvi detektiran SPECT-om se popravi, ali MR obično pokazuje ireverzibilne lezije mozga i atrofiju. U svih bi se bolesnika sa sifilisom trebalo učiniti analizu likvora s obzirom da postoji mogućnost da imaju asimptomatski neurosifilis. Sifilis i HIV se često nađu u istih pacijenata te bi se svi trebali testirati na obje bolesti. Neurosifilis bi trebao biti dio diferencijalne dijagnoze svakog pacijenta koji ima kognitivnu deterioraciju, epileptičke atake, psihijatrijske simptome i kroničnu glavobolju, a preporučuje se i probir na sifilis u mlađih bolesnika sa cerebrovaskularnim događajima neu-trđene etiologije.

LITERATURA

- Hankey GJ, Wardlaw JM. *Clinical Neurology*. New York: Demos Medical Publishing, 2002: 312-15.
- Rowland LP. *Merritt's Neurology*, ed. 11. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 235-42.
- Knudsen RP. Neurosyphilis 2009; <http://emedicine.medscape.com/article/1169231-overview>.
- Ritchie M, Perdigo JA. Neurosyphilis: considerations for a psychiatrist 1998; <http://priority.com/psych/neurosyphilis.htm>.
- Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's *Principles of Neurology*, ed. 8. New York: McGraw-Hill Companies, 2005: 614-18.
- Sinha S, Harish T, Taly AB, Murthy P, Nagarathna S, Chandramuki A. Symptomatic seizures in neurosyphilis: an experience from a university hospital in South India. *Seizure* 2008; 17: 711-6.
- Gürses C, Kürtüncü M, Jirsch J, *et al.* Neurosyphilis presenting with status epilepticus. *Epileptic Disord* 2007; 9: 51-6.
- Chen-Hsiang L, Wei-Che L, Cheng-Hsien L, Jien-Wei L. Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis. *Neurologist* 2009; 15: 95-7.
- Cisse A, Souare IS, Larkhis S *et al.* Atypical neurosyphilis: 28 cases observed at the University Hospital Center of Conakry. *Med Trop (Mars)*. 2002; 62: 150-4.
- Mirković M, Jovičić V, Basta I, Marjanović I, Lavrnjić D. Significance of the combined tests application in serum and liquor of patients with suspected neurosyphilis. *Vojnosanit Pregled* 2007; 64: 271-4.
- Vargas AP, Carod-Artal FJ, Del Negro MC, Rodrigues MP. Dementia caused by neurosyphilis: clinical and neuropsychological follow-up of a patient. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2B): 578-82.
- Primavera A, Solaro C, Cocito L. De novo status epilepticus as the presenting sign of neurosyphilis. *Epilepsia* 1998; 39: 1367-1369.
- Phan TG, Somerville ER, Chen S. Intractable epilepsy as the initial manifestation of neurosyphilis. *Epilepsia* 1999; 40: 1309-11.
- Camacho-Salas A, Martínez-Salio A, García-Morales I, Villarejo-Galende A, de la Peña P. Periodic lateralised epileptiform discharges as a form of presentation of neurosyphilis. *Rev Neurol* 2002; 35: 734-7.
- Noone ML, Sinha S, Taly AB, Chandrika S. Periodic lateralized epileptiform discharges in neurosyphilis. *Epilepsia* 2007; 48: 390-3.
- Pichler R, Doppler S, Szalay E, Hertl C, Knell U, Winkler J. SPECT and FDG-PET in diagnostics of neurosyphilis. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120(19-20 Suppl 4): 20-3.

Adresa za dopisivanje: Ivana Kovačević, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za epilepsiju, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska; e-mail: ivana345@gmail.com