
HIV Negatif Nörosifiliz Olgu Sunumu

Dr. Esra Erdemsel ACAREL*, **Dr. Işıl Kalyoncu ASLAN***, **Uz. Dr. Nazan KARAGÖZ***,
Uz. Dr. Ümmühan ALTIN*, **Uz. Dr. İbrahim ÖRNEK***,
Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ*

Sifiliz, *Treponema pallidum*un neden olduğu kronik, multisistem bir hastalıktır. Cinsel ilişki ile veya vertikal olarak anneden çocuğa geçerek yayılır (Bharucha 2000, Adams ve ark. 2000, Rowland ve Stefanis 2000). Nörolojik hastalık sekonder ve sonraki evrelerde belirgindir (Bharucha 2000, Rowland ve Stefanis 2000).

Organizma inokulasyondan 3-18 ay sonra SSS'ye (Santral Sinir Sistemi) geçer. İkinci yılın sonunda SSS tutulumu olmamışsa -BOS (negatif) ise- 1/20 oranında, beşinci yılın sonunda SSS tutulumu olmamışsa 1/100 oranında nörosifiliz gelişim riski vardır (Adams ve ark. 2000). Semptomatik nörosifiliz, tedavisiz sifiliz vakalarının yaklaşık %4-9'unda gelişir. (meningovasküler sifiliz %2-3, jeneralize parezi %2-5 ve tabes dorsalis %1-5 oranında olmak üzere) (Bharucha 2000, Rowland ve Stefanis 2000).

Primer sifiliz, organizma ile karşılaşılmasından 3-90 gün sonra, bulaşma yerinde gelişen, şankr olarak adlandırılan, bir veya daha fazla primer deri lezyonu ile karakterizedir. Nörolojik hastalık vakaların %30'unda SSS'ye asemptomatik yayılım belirlenmesine karşın primer sifilizde nadir olarak görülür. Sekonder sifiliz temastan sonraki 2-12 haf-

talarda meydana gelir. Yaygın infeksiyonda klinik olarak ateş, kas ağrısı, jeneralize lenfadenopati, raş ve sifilitik menenjit veya kranyal nöropati gibi nörolojik semptomlar görülebilir. Sekonder sifilizli hastaların yaklaşık %30'unda BOS, meningeal infeksiyonu göstermesine karşın, yalnız %1-2 hasta semptomatik olur. İkinci evrenin gerilemesinden sonra hastalar, hastalığın sadece seroloji ile belirlenebildiği latent, asemptomatik döneme girer. BOS, bu evrede genellikle normal olup, anormallik varsa ise asemptomatik nörosifiliz olarak kabul edilir. Tedavisiz hastaların 1/3'ünden fazlasında tersiyer sifiliz gelişir. Tersiyer dönemde gelişen nörosifilizin erken görünümü pür meningeal veya meningovasküler hastalık olarak primer infeksiyondan 5-10 yıl sonra, geç dönem görünümü ise 10-30 yıl sonra görülür. Jeneralize parezi, serebral parankimal tutulumu, tabes dorsalis ise sifilitik myelonöropatiyi tanımlar. Sifilitik gom, beyin ve medulla spinalis yüzeyinde oluşan granülomlardır (Bharucha 2000, Adams ve ark. 2000, Rowland ve Stefanis 2000, Clark ve Danbolt 1964, Cintron ve Pachner 1994).

Nörosifiliz, yaygın hastalığın tüm evrelerinde görülebilir. Aynı patolojik olayların farklı klinik görünümünün sonucu olarak sifilitik menenjit, meningovasküler sifiliz, jeneralize parezi ve tabes dorsalis tabloları ortaya çıkmaktadır (Bharucha 2000). Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile klasik

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

bir nörosifiliz tablosu yerine, beklenen tüm özelliklerin görülmediği, daha hafif veya çeşitli sendromların klinik özelliklerinin kombinasyonları bildirilmektedir (Rowland ve Stefanis 2000). Günümüzde gelişmiş ülkelerde sifilizin nörolojik komplikasyonları genellikle HIV-pozitif hastalarda görülmektedir (Bharucha 2000, Berger 1991). Ancak ülkemizde halen HIV-negatif olan nörosifiliz vakaları bildirilmektedir.

Bu yazıda klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri ile nörosifiliz tanılı bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Olgumuz 35 yaşında, erkek, unutkanlık, tuhaf davranışlar ve konuşmasında bozulma yakınmaları ile kliniğimize yatırıldı. Öyküsünde kendisine ait bakkal dükkanını işleten hastanın son 1.5 yıldır müşterilere karşı kötü ve tuhaf davrandığı, hesap yapamadığı belirtildi. Ek olarak sağ vücut yarısında uyuşma atakları, unutkanlık, kekeleyerek konuşma, perseküsyon hezeyanları ve halüsinasyonları olduğu öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde, fizik muayenesinde özellik yoktu. Nörolojik muayenede: Bilinç açık, koopere ve yönelimi yıla karşı bozuktu. Konuşması ılımlı dizartrik olan hastanın kranyal alan muayenesinde pupil çap ve şekilleri normal ve eşit büyüklükteydi. Direkt ve indirekt ışık refleksi normaldi. Diğer kranyal sinir muayenelerinde de özellik yoktu. Motor sistem muayenesinde parezi saptanmadı. Derin tendon refleksleri dört ekstremitede canlı, taban cildi refleksi bilateral fleksördü. Bilateral olarak Hoffman refleksi alınıyordu. Bilateral intansiyonel tremoru olan hastanın serebellar testleri dört ekstremitede ılımlı olarak bozuktu. Ekstrapiramidal sistem muayenesinde rijidite, istemsiz hareket ve dişli çark bulguları yoktu. Yüzeysel duyu muayenesinde özellik yoktu, vibrasyon duyusu her iki alt ekstremitede azalmıştı. Romberg negatifti. Yürüyüşü hafif ataksik izlenimdeydi.

Rutin laboratuvar incelemelerinde trigliserid: 193 mg/dl (normal değerler: 50-150 mg/dl) yüksekliği dışında özellik yoktu. Hemogram incelemesi normaldi. Sedimantasyon 19 mm/saat'ti. Tam idrar incelemesi, EKG ve akciğer grafisi normaldi.

Oryantasyon, dikkat, dil, bellek, praksi ve vizyo-spasyal işlevler ile frontal aksa ilişkin yetilerin değerlendirildiği kognitif testlerde; kayıt belleğinin

korunduğu ancak geri çağırmanın etkilendiği sub-kortikal tipte bellek kusuru, vizyo-spasyal işlevlerde orta derecede etkilenme, frontal aksa ilişkin testlerde soyutlama, planlama ve verbal akıcılıkta belirgin, muhakemede daha hafif düzeyde etkilenme, dil işlevlerinde verbal akıcılıkta azalma ve kelime bulma güçlüğü, okuma ve yazma yetilerinde bozulma ile karakterize yaygın bir kognitif yıkım tespit edildi.

15 gün ara ile çekilen iki EEG incelemesinde sol hemisferde yaygın bioelektrik aksama hali saptandı.

Kranyal MRI incelemesinde, 7 ay önce yapılan incelemeye göre belirgin ilerleme gösteren, hemisferal diffüz kortikal atrofi, beyaz cevherde volüm kaybı ve ventriküllerde atrofiye bağlı dilatasyon görüldü.

Öykü özellikleri ve yaş göz önüne alınarak demans etiyojisi için ek laboratuvar incelemeleri yapıldı. Bu incelemelerden; tiroid hormonları, vitamin B₁₂ düzeyi, seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır değerleri normal sınırlardaydı. Kan VDRL ve anti-HIV negatifti. İki kez BOS (beyin omurilik sıvısı) incelemesi yapıldı. İlk incelemede BOS proteinin 101.7 mg/dl yüksekliği dışında özellik yoktu. Herhangi bir tedavi uygulamadan 10 gün sonra yapılan ikinci incelemede de protein 80.8 mg/dl saptandı. Her iki incelemede de diğer rutin incelemeler normaldi ve atipik hücre saptanmadı. Genç demans olgusu olduğundan ve diğer etiyojik nedenlere yönelik laboratuvar desteği sağlanamadığından yapılan kan anti-Treponema pallidum IgM; pozitif, RPR; negatif, TPHA; pozitif BOS VDRL, RPR ve TPHA pozitif saptandı. İkinci kez tekrarlanan anti-HIV yine negatifti.

Öykü ve klinik seyri, MRI görüntüleri ve laboratuvar bulguları ile nörosifiliz tanısı konan hastaya 14 gün süresince kristalize penisilin uygulandı.

Psikiyatri konsültasyonunda hipnagogik özellikli halüsinasyonlar, büyüklük hezeyanları, paranoid fikirlerle desteklenen anksiyete tablosu nedeniyle haloperidol, klonazepam ve biperiden tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Progressif demans etiyojisinde nörosifiliz de akla gelmelidir. Jeneralize parezi, parankimatöz nörosi-

filizin bulgusu olup, genellikle infeksiyon bulaşmasından 15-30 yıl gibi uzun bir dönemden sonra gelişir (Roberts ve ark. 1992, Russouw ve ark. 1997). Nörosifilizin bu formu dementia paralytica, jeneralize parezi veya sifilitik meningo-ensefalit olarak da adlandırılır (Rowland ve Stefanis 2000). Progressif demansa ek olarak, bu hastalarda emosyonel labilite, paranoya, illüzyon, grandiyöz delüzyonlar, halusinasyonlar ve uygunsuz davranışın dahil olduğu, geniş çeşitlilik gösteren psikiyatrik tablo görülür. Jeneralize parezi, antibiyotik döneminden önce olduğu gibi Güney Afrika'da hala akut psikiyatrik tablo ile başvuran tüm hastaların %1.3 gibi önemli bir yüzdesine etiyolojik neden olabilir (Roberts ve ark. 1992). Davranış değişikliği psikoza benzer. Fakat en yaygın problem hafıza kaybı, karar verme güçlüğü ve emosyonel labilite ile karakterize demanstır (Rowland ve Stefanis 2000, Russouw ve ark. 1997). Klinikte ayrıca delüzyonal veya apatik durumlar, dizatri, dilde tremor, ekstremitelerde postural veya intansiyonel tremor, hiperrefleksi, myoklonus, nöbetler, hipomimi, dizatri, koryoretinit, optik nörit ve Argyll Robertson pupilinin dahil olduğu pupiller anormallikler görülür (Bharucha 2000, Cintron ve Pachner 1994, Roberts ve ark. 1992, Russouw ve ark. 1997). Son evrede nöbetler, demans ve quadriparezi ön planda ve ciddidir. Tedavi edilmezse paretik nörosifiliz 3-5 yılda ölümle sonuçlanır (Rowland ve Stefanis 2000, Russouw ve ark. 1997). Kranyal MRI'da frontal ve temporal atrofi, subkortikal gliozis ve bazal gangliyada ferritin artışı görülür (Zifko ve ark. 1996, Russouw ve ark. 1997). Tedavinin klinik sonuçları, tedavi başlandığı sırada nöropatolojinin yayılma ve doğasına bağlıdır. Eğer inflamatuvar reaksiyon yalnız serebral disfonksiyona neden oluyorsa tedavi sonucu iyidir ancak infeksiyona bağlı olarak yeterli sayıda serebral nöron hasarlanmış ise tedavi ile infeksiyon sınırlanır fakat serebral fonksiyon düzelmez (Rowland ve Stefanis 2000, Russouw ve ark. 1997).

Günümüzde sifilizin nörolojik komplikasyonları genellikle HIV-pozitif hastalarda görülmektedir. HIV ile infekte olan hastalar arasında sifilizin serolojik bulguları %15, nörosifiliz ise %1 oranında görülmektedir. HIV infeksiyonundan önce antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle klinik tablolar

birbiri içine geçmiş ve/veya oranları azalmıştır. Önceden yaygın olan parankimal formlar nadir, meningeal ve vasküler sendromlar ise sık görülmeye başlanmıştır (Rowland ve Stefanis 2000).

Tanı için belirli bir konsensus yoktur. Uygun klinik tablo varlığında destekleyici laboratuvar bulgularının olması (BOS bulguları ve serolojik testler) tanı konulmasını sağlamaktadır. Primer ve sekonder sifilizde T. pallidumun deri ve müköz membran lezyonlarından alınan materyalin karanlık alan mikroskobu ile görülebilir ancak sifiliz tanısı serolojik çalışmalarla konulmaktadır. Serolojik çalışmalar (kardiolipin, lesitin ve kolesterolün antijen olarak kullanıldığı) non-Treponemal flokulasyon testleri ve (antijen olarak spesifik treponemal hücre komponentlerinin kullanıldığı) Treponemal testler olarak iki tiptir (Bharucha 2000, Adams ve ark. 2000, Rowland ve Stefanis 2000, Roberts ve Emsley 1995). Treponemal testler bulaşmadan 3-4 hafta sonra, non-Treponemal testler ise 5-6 hafta sonra pozitif olur ve yeterli tedaviden sonraki yol negatifleşir (Bharucha 2000). Non-Treponemal testler VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Protein Reagin), Wasserman ve Kolmer'dir. Treponemal testler ise FTA, microhemaglutinasyon assay, hemaglutinasyon Treponemal test ve Treponemal immobilizasyon testidir (Bharucha 2000, Adams ve ark. 2000, Rowland ve Stefanis 2000, Roberts ve Emsley 1995, Davis ve Schmitt 1989).

Nörosifiliz tanısı için altın standart olarak kullanılan laboratuvar yöntemi yoktur. BOS'dan organizma kültürü oldukça zor yapılabildiğinden tanı için yaygın olarak kullanılmamaktadır. BOS'da reaktif VDRL sonucu oldukça spesifik olup nadiren yanlış pozitif sonuçlar bildirilmektedir. Ancak bu testin nörosifiliz tanısını dışlamak için yeterli sensitifliği yoktur. Yanlış pozitif reaksiyon kan ile kontaminasyonda, paraproteinemi veya otoimmün hastalık varlığında görülebilir. VDRL, primer sifiliz vakalarının %72'sinde, sekonder sifiliz vakalarının %73'ünde ve tersiyer sifiliz vakalarının %77'sinde pozitif olarak bulunur. Bu nedenle nörosifiliz vakalarının 1/4'ünde BOS VDRL negatif kalabilmektedir (Rowland ve Stefanis 2000, Roberts ve Emsley 1995). BOS VDRL asemptomatik nörosifiliz ve tabes dorsalis tablolarından çok, meningo-vasküler sifiliz ve jeneralize parezi tablolarında

daha spesifiktir. BOS VDRL testinin sensitifliğinin nörosifilizin dışlanması yeterli olmaması nedeniyle diğer testlerin uygulanması gereklidir. Tanıyı doğrulamak için kullanılmasına rağmen BOS VDRL testi, titresinde değişiklik olmaması nedeniyle tedavi izlemi için kullanılamaz. Bunun için BOS pleositozunun izlenmesi daha yararlıdır (Rowland ve Stefanis 2000, Davis ve Schmitt 1989). Serum VDRL; geç sifiliz vakalarının %25'inden fazlasında negatif olabilir fakat spesifik Treponemal testler reaktif kalır (Bharucha 2000).

Nörosifiliz tanısı için reaktif BOS VDRL testi yanında Treponemal testlerden herhangi birinin reaktifliği gereklidir. Serolojik testler yanında BOS'da mononükleer pleositoz, protein miktarında artış, IgG artışı veya oligoklonal band varlığı bulgularından en az birinde anormallik saptanması gereklidir.

Daha sensitif ve spesifik bir test FTA-ABS (Floresan Treponemal Antikor- Absorbsiyon) testi tanı için yüksek oranda spesifik olmasına karşın hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde (başarılı tedaviye rağmen yıllar boyunca pozitif kalması nedeniyle) yararlı olmamaktadır. Ek olarak, bu test oldukça sensitif olmasına rağmen 1 ml BOS'a karışan çok küçük miktarlardaki kan bile yanlış pozitif reaksiyona yol açar. Ayrıca IgG antikoruna reaksiyon veren bir test olduğundan kan-beyin bariyerinden geçip yanlış pozitif reaksiyona yol açması nedeniyle BOS için kullanılmaz. Sifiliz tanısında kanda VDRL testinin yüksek titresinin, pozitif FTA-ABS ile desteklenmesi yeterli olmaktadır. Bazı merkezlerde; FTA-ABS varyasyonu olan mikroaglütinasyon testi kullanılır (Rowland ve Stefanis 2000, Roberts ve Emsley 1995, Davis ve Schmitt 1989).

Diğer BOS testleri fazla değildir fakat nörosifiliz tanısı için yararlı olduklarına inanılmaktadır. Treponema pallidum hemaglütinasyon testi (TPHA) indeksinin 100'e eşit veya büyük olması gereklidir. Daha yeni testler olan polimeraz zincir reaksiyonu ve monoklonal antikorları içerir ancak halen yaygın olarak kullanılmamaktadırlar.

Standart olmamakla beraber nörosifiliz tanısına yaklaşım aşağıdaki gibi kabul edilmektedir:

Kesin nörosifiliz: Kan Treponemal testleri pozitif (FTA-ABS, MHA-TP vb)
BOS VDRL pozitif

Mümkün nörosifiliz: Kan Treponemal testleri pozitif (FTA-ABS, MHA-TP vb)

BOS VDRL negatif

BOS pleositozu veya protein > 60 mg/dl

Olası nörosifiliz: Kan Treponemal testleri pozitif (FTA-ABS, MHA-TP vb)

BOS VDRL negatif

BOS pleositozu veya protein > 60 mg/dl

Sifiliz ile uyumlu nörolojik veya oftalmolojik komplikasyonun olmaması

Nörosifiliz vakalarında optimal tedavi 18-24 milyon U/gün İV Penisilin G ile 10-14 günde sağlanabilir. Alternatif tedavi yöntemleri ise; Procain benzil penisilinin 10-14 gün süresince 2.4 milyon U/gün İM, Probenecid'in 10-14 gün süresince 50 mgx4/gün PO, Doksisilin 4 hafta süresince 200 mgx2/gün PO şeklinde kullanımdır (Bharucha 2000, Adams ve ark. 2000, Rowland ve Stefanis 2000). Bizim olgumuzda hastaya 14 gün süresince 1 milyon Ü kristalize penisilin 4x6/gün dozu ile uygulandı.

Nörosifiliz saptanan hastalar tedavi sonrası izlenmeye devam edilmelidir. Klinik semptom ve bulguların varlığında ve/veya 12-24 ay sonunda serum titresinde 1/32 oranından fazla yüksekliğin devam ettiği durumlarda tedaviyi tekrarlamak gereklidir. Eğer pleositoz varsa lomber ponksiyon her 6 ayda bir kontrol edilmelidir. BOS hücre miktarı 6 ay sonunda azalmamış veya BOS 2 yıl sonunda normale dönmemişse tedavinin tekrarlanması gereklidir (Bharucha 2000, Adams ve ark. 2000, Rowland ve Stefanis 2000). Jeneralize parezi tedavisi rölatif olarak erken vakalarda düzelme ve ilerlemiş vakaların da yaklaşık yarısında hastalıkta durmayı sağlar. Olgumuzda tedaviden 2 ay sonra tekrarlanan kognitif testlerinde belirgin bir değişiklik gözlenmedi. Devam eden halüsinasyonları nedeniyle antipsikotik tedavi devam ettirildi.

Hastamızda primer ve sekonder sifiliz dönemlerine ait klinik ve dermatolojik bulgu yoktu. Klinik tablonun ilk olarak tersiyer sifiliz tablosu ile ortaya çıkışı dikkati çekiciydi. Ancak hastanın primer sifilize ait

bulguları demansiyel tablosu nedeniyle hatırlayamaması ve kan transfüzyonu veya olası enjeksiyon ile bulaşma olasılığı dışlanmadı.

Demansın geniş etiyolojisinde infeksiyöz nedenler de yer alır. Bunlar HIV enfeksiyonu, kronik viral ensefalitler (herpes simpleks, subakut sklerozan panensefalit, progressif rubella ensefaliti), Whipple

hastalığı, kronik bakteriyel menenjitler ve nörosifiliz olarak sayılabilir. Nörosifiliz günümüzde demans nedeni olarak oldukça enderdir. Görülen olgularda ise yüksek oranda HIV enfeksiyonu bulunmaktadır. Nörosifilizde kognitif yıkım primer infeksiyondan genellikle 15-20 yıl sonra gelişir. Olgumuzu, genç ve HIV negatif olması nedeniyle tartışmayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

Adams RD, Victor M, Ropper AH (2000) Principles of neurology. 7. Baskı, USA, Mc Graw-Hill Companies, s.722-728.

Berger JR (1991) Neurosyphilis in human immunodeficiency virus type I seropositive individuals. A prospective study. Arch Neurol, 48:700-702.

Bharucha NE (2000) Infections of the nervous system, Neurology in Clinical Practice. 3. Baskı, WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel ve ark. (Ed), US, Butterworth - Heinemann, s.1334-1335.

Cintron R, Pachner AR (1994) Spirochetal diseases of the nervous system. Curr Opin Neurol, 7:217-222.

Clark EG, Danbolt N (1964) The Oslo study of the natural cause of untreated syphilis an epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgard material (abstract). Med Clin North Am, 48:613-624.

Davis LE, Schmitt JW (1989) Clinical significance of cerebrospinal fluid test for neurosyphilis. Ann Neurol, 25:50-55.

Roberts MC, Emalen RA, Joardaan GP (1992) Screening for syphilis and neurosyphilis in acute psychiatric admissions (abstract). S Afr Med J, 82:16-18.

Roberts MC, Emsley RA (1995) Cognitive change after treatment for neurosyphilis correlation with CSF laboratory measures. Gen Hosp Psychiatry, 17: 305-309.

Rowland LP, Stefanis L (2000) Merrit's Neurology. 10. Baskı, LP Rowland (Ed) USA, Lippincott Williams & Wilkins, s.182-185.

Russouw HG, Robert MC, Emsley RA (1997) Psychiatric manifestations and magnetic resonance imaging in HIV- negative neurosyphilis. Biol Psychiatry, 41:467-473.

Zifko U, Wimberger D, Linner K (1996) MRI in patients with general paresis. Neuroradiology, 38:120-123.