

Progresivní paralýza – příčina neurokognitivní poruchy v mladém věku

MUDr. Kamila Smolíková, MUDr. Pavel Potužník, Ph.D., MUDr. Jakub Vejskal

Neurologická klinika, FN Plzeň, Lékařská fakulta UK v Plzni

Mezi celosvětově rozšířené sexuálně přenosné nemoci je řazeno infekční onemocnění syfilis. Kvůli neuroinvasivitě infikujícího kmene *Treponema pallidum* se u pacientů můžeme setkat s velmi pestrým postižením centrální nervové soustavy, k jehož projevům může dojít během kteréhokoli stadia onemocnění. Článek obsahuje přehled jednotlivých stadií syfilis a neurosyfilis. Formou kazuistického sdělení mladého pacienta popisujeme terciální stadium syfilis pod obrazem progresivní paralýzy.

Klíčová slova: syfilis, neurosyfilis, progresivní paralýza, neurokognitivní porucha.

General paresis – the cause of neurocognitive disorder at a young age

The infectious disease syphilis is among the most common sexually transmitted diseases worldwide. Due to the neuroinvasiveness of the infecting *Treponema pallidum* strain, patients can encounter a wide variety of central nervous system involvement, which can occur during any stage of the disease. This article reviews the different stages of syphilis and neurosyphilis. In the form of case report of a young patient, we describe the late stage of syphilis as general paresis.

Key words: syphilis, neurosyphilis, general paresis, neurocognitive disorder.

Úvod

Sexuálně přenosné nemoci (Sexually Transmitted Diseases, STD) patří mezi infekční onemocnění s typickým přenosem infekčního agens, pestrým klinickým obrazem a nutno podotknout i významným socioekonomickým dopadem. V České republice podléhají povinnému hlášení do Národního registru pohlavních nemocí (RPN). Mezi celosvětově rozšířené STD s charakteristickým střídáním příznakového a bezpříznakového období patří syfilis. Se stabilním trendem výskytu je po gonokokových infekcích druhá nehlášenější STD. Neurologické projevy syfilis jsou převážně vztahovány k pozdějším formám, ale mohou se vyskytovat i v brzkých stadiích, navíc je postižení centrálního nervového systému velmi pestré a je tedy důležité v rámci diferenciální diagnostiky zvažovat i tuto diagnózu jako příčinu obtíží.

Syfilis je chronické infekční onemocnění přenášené z 90 % pohlavní cestou, 10 % přípa-

dů představuje kongenitální nebo perinatální přenos. Jedná se o dlouho známé onemocnění, první případy jsou datovány do roku 1493, kdy byly popisovány jako „venerický mor“ v souvislosti s pohybem španělských a francouzských vojsk po Evropě. Mikroskopicky popsána byla až v roce 1906 německým lékařem Fritzem Schaudinem (Státní zdravotní ústav, 2007).

Dle Národního registru pohlavních chorob České republiky vzrostl výskyt syfilis od roku 1990 na šestinásobek. Data z posledního přehledu (Graf 1) jasně ukazují na rostoucí trend výskytu časného stadia tohoto onemocnění. Mezi nakaženými dominují muži ve věku 25–39 let (Graf 2).

Původcem syfilis je spirocheta *Treponema pallidum* a za jediného přirozeného hostitele je považován člověk. Inkubační doba se pohybuje mezi 9 až 90 dny, nejčastěji kolem 21 dní. Z hlediska infekčnosti se rozlišují dvě stadia,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

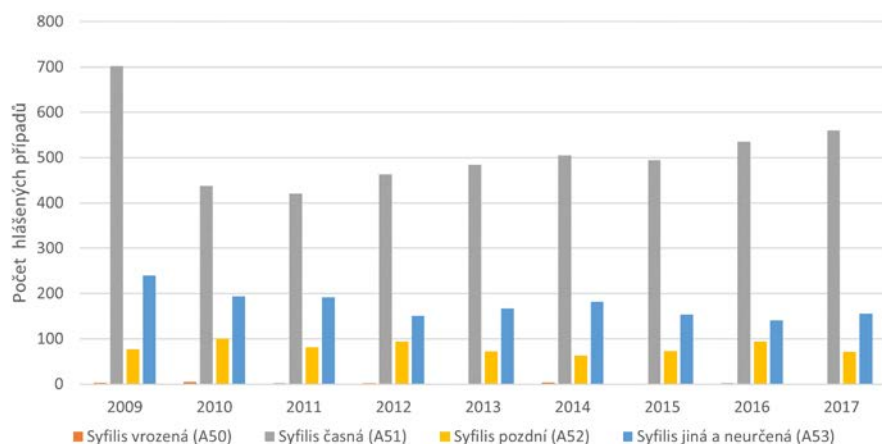
Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):72-75
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.085>

Článek přijat redakcí: 27. 6. 2024

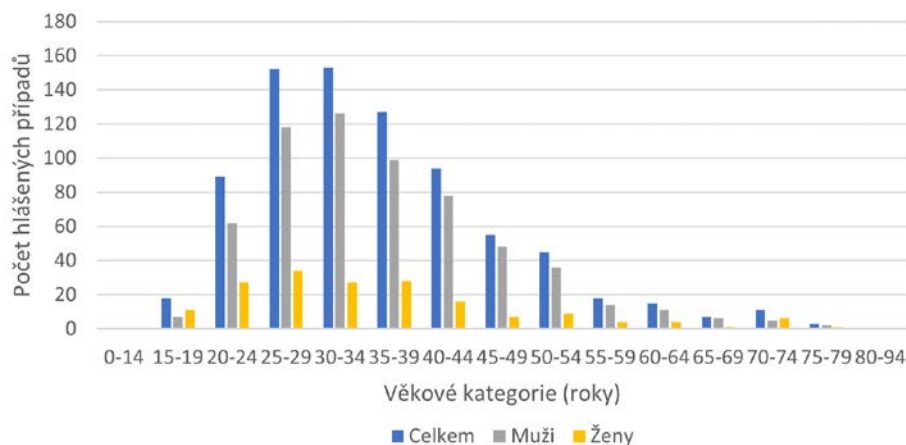
Článek přijat k publikaci: 21. 8. 2024

MUDr. Kamila Smolíková
smolikovak@fnplzen.cz

Graf 1. Počet hlášených případů syfilis v letech 2009–2017, upraveno dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2021, Pohlavní nemoci 2018



Graf 2. Počet hlášených případů syfilis dle věku a pohlaví, upraveno dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2021, Pohlavní nemoci 2018



Tab. 1. Stadia syfilis, upraveno dle Poláčková Z., Pohlavní choroby – 1. díl, 2008

Stadium	Časové rozmezí	Klinické projevy
Primární syfilis (1. stadium)	Za 3 týdny	Ulcus durum
	Za 5 týdnů	Zduření regionálních mízních uzlin („indolentní bubo“)
	Za 2–8 týdnů	Spontánní zhojení
Sekundární syfilis (2. stadium) střídání s obdobím časné latence	10. týden – 2 roky	Kožní exantémy, subfebrilie, atralgie, únava, generalizovaná lymfadenopatie, plaky a opaleskující papuly na sliznicích, laryngitida, tonsilitida, faryngitida, condylomata lata
Pozdní latence	5, 10, 20 let i více (neostrá hranice)	Bez projevů
Terciální syfilis (3. stadium)	5–30 let po infekci	Gummata, endarteritidy a periarteritidy malých a středních cév

a to časné (infekční) a pozdní (neinfekční). Standardně se u získané formy popisují tři stadia, která jsou současně s klinickým obrazem a časovým rozmezím popsána v tabulce 1.

Neurosyfilis

K postižení centrální nervové soustavy (CNS) při onemocnění syfilis může dojít během jakéhokoli stadia onemocnění, tedy

kdykoli během primárního či sekundárního stadia (časná syfilis) nebo terciálního stadia (pozdní syfilis). V patogenezi hraje důležitou roli neuroinvasivní infekujícího kmene, která se potencuje oslabenou imunoreaktivitou hostitele. Riziko nákazy a rozvoje syfilis je tedy u imunokompromitovaných pacientů vyšší. K průniku samotných treponem do CNS dochází již hodiny či dny po inokulaci. Klinický

obraz jednotlivých fází s laboratorním nálezem je shrnut v tabulce 2.

Diagnostika syfilis

Diagnostika syfilis se opírá o laboratorní vyšetření přímé a nepřímé. Přímá laboratorní diagnostika je vhodná zejména pro manifestní stadia, kdy lze předpokládat dostatečné množství spirochet v biologickém materiálu. Do této skupiny se řadí základní standardní vyšetření zástinovou mikroskopií, dále přímá imunofluorescence a detekce nukleových kyselin na principu PCR, která přináší téměř 100% specifitu. Nepřímá laboratorní diagnostika spočívá v průkazu protilátek v séru, plazmě nebo likvoru a lze ji využít zhruba od 4.–5. týdne po infekci. Serologické testy v rámci nepřímé diagnostiky se dělí na treponemové, které jsou založeny na detekci specifických protilátek proti antigenům treponem, a netreponemové, které spočívají v průkazu nespecifických antikardiolipinových protilátek jako produktu tkáňového poškození. Mezi netreponemové testy patří dnes běžně používaná RRR (rychlá reaginová reakce, neboli RPR, Rapid Plasma Reagin) a VDRL (Venereal Diseases Research Laboratories). Z treponemových metod se užívají testy TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay) nebo TP-PA (Treponema Pallidum Particle Agglutination). Při pozitivitě screeningových testů je nutné nález confirmovat s Národní referenční laboratoří pro diagnostiku syfilis Státního zdravotního ústavu.

V diagnostice neurosyfilis má nezastupitelnou úlohu serologické, cytologické a biochemické vyšetření likvoru, jež využívá opět netreponemové a treponemové testy. Při suspekci na onemocnění neurosyfilis pravděpodobnost možnosti této diagnózy zvyšuje i pouhý cytobiochemický nález v likvoru – lymfocytární pleocytóza vyšší než 5 buněk/ μ l a hyperproteinorhachie.

Na CT vyšetření mozku jsou popisovány u pacientů s meningovaskulární formou neurosyfilis ischemické léze, ve fázi progresivní paralýzy je popisována kortikální atrofie, zejména v temporálních a frontotemporálních oblastech. Na MR mozku, mimo kortikální atrofie, v T2 vážených snímcích jsou nalézány hypersignální léze (Czarnowska-Cubała et al., 2013; Vaňousová et al., 2012; Státní zdravotní ústav, 2007).

Tab. 2. *Stadia neurosyphilis, upraveno dle Vaňousková et al., Neurosyphilis, 2012*

Manifestace	Období po infekci	Klinický nález	Laboratorní nález
Asymptomatická	Časně nebo pozdní	Asymptomatický	Abnormální nález v likvoru
Aseptická meningitida	Časně (obvykle 1–4 roky)	Cefalea, horečka, meningeální příznaky	Vždy abnormální nález v likvoru
Meningovaskulární	Pozdní (obvykle za 2–7 let)	Enderfaritida cév kdekoliv v CNS vedoucí k trombóze a infarktu, projevy obvykle v povodí arteria cerebri media, méně často postiženy míšní arterie	V likvoru pleocytóza, hyperproteinorachie, pozitivní VDRL
Parenchymatózní: progresivní paralýza	Pozdní (10–20 let)	Podrážděnost, zapomnětlivost, změny osobnosti, cefalgie, poruchy spánku, únava a poruchy pozornosti, dále emoční labilita, zhoršení paměti a úsudku, dezorientace, zmatenost, bludy, epileptické záchvaty, dysartrie, tremor, ataxie, svalová slabost, poruchy koordinace, svalové spasmy, poruchy sluchu	V likvoru pleocytóza, hyperproteinorachie, pozitivní VDRL
Parenchymatózní: tabes torzalis	Pozdní (15–30 let)	Vystřelující bolesti končetin, parestezie, ztráta propriocepce, areflexie myotatických reflexů, progresivní ataxie, inkontinence, u 50 % pacientů Argyll-Robertsonovy zornice	Likvor může být normální

Tab. 3. *Terapie syfilis, upraveno dle Vaňousková et al., Neurosyphilis, 2012*

Antibiotikum	Dávkování	Délka podávání
Benzylpenicilin a následně Benzathin-benzylpenicilin	4 miliony IU i. v. každých 4–6 hodin Dvakrát 1,5 milionu IU i. m.	Minimální 2 týdny a následně celkem 3 dávky podávané 1 × týdně
Doxycyklin	Dvakrát denně 200 mg p. o.	4 × týdně
Ceftriaxon	Jednou denně 2 g i. v.	2–4 hodin

Terapie syfilis

Léčba je ze zákona povinná. Lékem první volny je nadále penicilin aplikovaný parenterálně, který narušuje zevní membránu treponem a ničí je v růstové fázi. Další možnosti antibiotické terapie, včetně dávkování jsou shrnuty v tabulce 3.

Kazuistika

Čtyřiatřicetiletý pacient ukrajinské národnosti, s jazykovou bariérou, interně dosud vážněji nestonající, přiznávající abúzus značného množství alkoholu, se dostavil na ambulanci s rok a půl trvajícími obtížemi charakteru periodické cefaleje, závratí, pocitů slabosti dolních končetin a poruchou spánku. Po půl roce se k těmto příznakům přidal třes a porucha krátkodobé paměti. Jeho okolím byla vnímána zhoršená paměť, neadekvátní odpovědi, poruchy emocí a vůle, které se zejména týkaly nedostatku iniciativy a impulzivity, a zhoršení soběstačnosti.

Klinicky byl pozorován výrazný kognitivní deficit (nemohl být kvantifikovatelný pro jazykovou bariéru), extrapyramidová symptomatika s klidovým tremorem končetin zejména horních s levostrannou převahou a periorálními dyskinezemi, dále paleo- i neocerebelární syndrom.

V diferenciální diagnostice byly v úvodu zvažovány důsledky chronické intoxikace alkoholem, Wernicke-Korsakovův syndrom. Vzhledem k extrapyramidovému, cerebelárnímu a psychiatrickému postižení v rizikové vě-

kové skupině bylo pomýšleno i na Wilsonovu nemoc.

Na nativním CT mozku byla popisována výrazná atrofie mozku, bez ložiskových změn, angiografie neprokázala významnou patologii. Následně doplněná MR mozku, mimo již zmiňovanou atrofii, ozřejmila pokročilou symetrickou leukoencefalopatii dominantně temporálně a frontálně a při rozích postranních komor.

Laboratorně byla přítomna lehká normocytární anémie, trombocytopenie, lymfopenie, při níž subpopulace lymfocytů byla s normálním zastoupením CD4+ lymfocytů ($0,61 \times 10^9/l$, norma $0,439-1,112 \times 10^9/l$). Při pátrání po etiologii neurokognitivní poruchy byla doplňována i hladina vitamínu B₁₂ a kyseliny listové, které byly obě v normě. Výsledky hladin vylučované mědi a ceruloplazminu vyloučily v úvodu zvažovanou Wilsonovu nemoc.

EEG prokázalo zpomalenou, špatně organizovanou základní aktivitu s velmi četnými úseky výbojové aktivity vlevo frontotemporálně s tendencí k bilateralizaci, o status epilepticus se však nejednalo. Byla zahájena protizáchvatová terapie levetiracetamem.

V likvoru se ozřejmil obraz serózního zánětu s proteinocytologickou asociací (hyperproteinorachie 1,39 g/l, celkem 83/μl elementů, z toho 79/μl mononukleárů) se známky chronického zánětu, pozitivitou oligoklonálních pášů (29, z toho 27 nekorespondujících) a chemokinu CXCL13. Antiboreliové protilátky a PCR herpetických virů byly negativní. Pacient byl empiricky zajištěn antibiotickou terapií

cefalosporinem 3. generace a přechodně též antivirotickou terapií (aciclovir). Vzhledem k anamnestickým údajům a lymfopenii, ač subpopulace lymfocytů CD4+ vyšla v normě, byla nadále zvažována i diagnóza HIV s případnými oportunními infekcemi, HIV protilátky vyšly negativně. Další negativní výsledek přinesla i vyšetření na tuberkulózu. Významný posun v diagnostice přineslo až sérologické vyšetření na syfilis, které ozřejmilo pozitivitu jak netreponemového (RRR 1 : 8), tak i treponemového testu (TP-PA +). Vzorky séra i likvoru byly následně pozitivně konfirmovány s Národní referenční laboratoří pro diagnostiku syfilis. Stran léčebného opatření bylo doporučeno, vzhledem k již zahájenému podávání cefalosporinu 3. generace, jeho pokračování po dobu 2 týdnů. Následně byl pacient zajištěn třikrát podáním depotního penicilinu v ambulantní režii Dermatovenerologické kliniky.

V rámci komplexního dovyšetření bylo doplněno ECHO srdce a oftalmologické vyšetření, která neprokázala signifikantní patologii. Naopak vyšetřením ORL specialistou byla audiometricky diagnostikována oboustranná střední percepční porucha sluchu. Postižení sluchu při syfilis je vzácnou, avšak velmi významnou formou progresivní senzoneuronální poruchy sluchu, která spadá do klinického obrazu pozdního stadia syfilis a již lze zvrátit při včasné adekvátní léčbě základního onemocnění (Gary et al., 1989).

Pacient byl po několikátýdenní hospitalizaci dimitován ve velmi dobrém stavu, v topickém neurologickém nálezu přetrvával diskretní klidový tremor levé ruky, mírné periorální dyskineze a lehká ataxie horních končetin, bez projevů instability ve stoji či chůzi. Byl předán do péče Dermatovenerologické kliniky, jejíž dispenzarizace neměla dlouhého

trvání, jelikož se pacient odstěhoval mimo Českou republiku.

Závěr

Neurologické příznaky syfilis se u pacientů mohou objevit v jakémkoliv stadiu onemocnění a jsou velmi pestré.

Z nejnovějšího shrnutí zdravotnické statistiky ÚZIS ČR, Pohlavní nemoci 2018, vyplývá stabilní trend výskytu syfilis od roku 2011. V roce 2018 byla zaznamenána mírná rostoucí tendence výskytu případů syfilis, a to o 15 případů, kdy podíl na mírném nárůstu byl tvořen ze 4/5 cizinci (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2021).

U našeho pacienta se jednalo o dnes již vzácné terciální stadium syfilis s projevy progresivní paralýzy.

Jelikož se jedná o léčitelné onemocnění, je stále velmi důležité na tuto diagnózu pomyslet, včetně přetrvávající možnosti výskytu terciálních stadií.

LITERATURA

1. Czarnowska-Cubała M, Wiglusz MS, Cubała WJ, et al. MR findings in neurosyphilis – a literature review with a focus on a practical approach to neuroimaging. *Psychiatr Danub*. 2013 Sep;25 Suppl 2:S153-7. PMID: 23995166.
2. Darmstadt GL, Harris JP. Luetic hearing loss: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. *American Journal of Otolaryngology*, 1989;10(6):410-421, ISSN 0196-0709. [Cit. 3.8. 2024] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0196070989900379>.
3. Poláčková Z. Pohlavní choroby – I. díl. *Dermatol. praxi*. 2008;2:74-76. [Cit. 15. 5. 2024]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/der/2008/02/06.pdf>.
4. Státní zdravotní ústav. Syfilis (příjice, lues). Státní zdravotní ústav. [Cit. 15. 5. 2024]. Available from: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/a-z-infekce/s/syfilis-prijice-lues/venericka-syfilis-syphilis-lues-venerea-cesky-prijice/>.
5. Státní zdravotní ústav. Syfilis (příjice, lues). Syfilis – tradiční choroba, současný problém II. Státní zdravotní ústav. [Cit. 15. 5. 2024]. Available from: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/a-z-infekce/s/syfilis-prijice-lues/syfilis-tradicni-choroba-soucasny-problem-ii/>.
6. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Pohlavní nemoci 2018. Pohlavní nemoci 2018. S. 1-22. [Cit. 15. 5. 2024]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008360/pohl2018.pdf>.
7. Vaňousová D, Černý R, Zákoucká H, et al. Neurosyphilis. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2012;3:297-302. [Cit. 15. 5. 2024]. Available from: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2012-3-8/neurosyphilis-38117>.