

Atipik Bir Nörosifiliz Olgusu

Çağatay ÖNCEL *, Çağdaş ERDOĞAN **, Atilla OĞUZHANOĞLU ***, İlay CAN **

ÖZET

Nörosifiliz, *treponema pallidum*un neden olduğu merkezi sinir sistemi tutulumu sonucu nöropsikiyatrik bulgularla seyreden bir hastalıktır. Ender olarak beyin MR'ında temporal bölgelerde sinyal değişikliği yaparak herpes simpleks ensefalitine benzer görüntü vermektedir. Kırk iki yaşında kadın hasta jeneralize tonik-klonik nöbet ve psikoz tablosu ile geldi. Beyin MR'ında temporal bölgelerde T2 ve flair kesitlerde herpes simpleks ensefalitine benzer şekilde hiperintens görünüm mevcuttu. Nörosifiliz tanısı alan hastanın klinik tablosu ve MR görüntüleri penisilin tedavisinden sonra normale döndü.

Anahtar kelimeler: Nörosifiliz, psikoz, atipik MR bulguları

Düşünen Adam; 2007, 20(1):54-58

ABSTRACT

An Atypical Neurosyphilis Case

Neurosyphilis is an infection of central nervous system caused by treponema pallidum and may present with neuropsychiatric symptoms. Cranial MR imaging of patients rarely revealed signal abnormalities on temporal areas like as herpes simplex encephalitis. 42-years old woman was admitted to our clinic with generalized tonic-clonic convulsion and psychotic symptoms. Cranial MR on T2 and flair weighted images revealed bilaterally temporal area hyperintensities identical as herpes simplex encephalitis. After penicilin therapy the symptoms and MRI lesions has disappeared.

Key words: Neurosyphilis, psychosis, atypical MR findings

GİRİŞ

Sifiliz, bir spiroket olan *Treponema Pallidum*un neden olduğu, cinsel yolla veya anneden çocuğa dikey olarak bulaşan bir hastalıktır. Erken dönemde MSS (Merkezi Sinir Sistemi) istilası yapabilmekle birlikte nörolojik tutulum daha çok geç dönem sifiliz ile uyumludur. Penisilin tedavisi ile birlikte nörosifiliz sıklığı oldukça azalmıştır, günümüzde nörosifiliz daha çok HIV enfeksiyonu ile birlikte görülmektedir. HIV(+) vakalarla birlikte görülen sifiliz vakaları daha kö-

tü seyirlidir ve tedaviye dirençlidir (1).

Treponema pallidum bulaştıktan sonra yaklaşık 3-18 ay içinde MSS'ni istila eder. Nörosifilizin ilk klinik görünümü tüm sifiliz vakalarının yaklaşık % 25'inde görülen, genellikle asemptomatik geçen menenjit tablosudur (2). Bu tabloya Argyll-Robertson pupillası eşlik edebilir. Erken evre nörosifilizde (İlk 1-12 yıl) meningovasküler tutulum da görülür. Meningovasküler sifiliz, kortikal ve subkortikal infarktların yol açtığı hemiparezi, afazi, görme kaybı, konfüzyon gibi tablolarla ka-

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, * Yrd. Doç. Dr, ** Dr, *** Doç. Dr.*

rakterizedir. Geç dönemde ise, paralizisi jeneral -yani isimlendirme ile sifilitik meningoensefalit- tabes dorsalis, optik atrofi ve meningomyelit gelişir. Meningoensefalit bulaşından yaklaşık 15-20 yıl sonra gelişir. Bu evrede davranış değişiklikleri, bellek ve duygulanım bozukluğu, parsiyel ve jeneralize nöbetler, demans ortaya çıkar, tedavi edilmezse 3-5 yıl içinde ölüm gerçekleşir (2). Tabes dorsalis medulla spinalis arka kordon tutulumuna bağlı keskin ve saplanıcı ağrılar, duyu ataksi, Romberg belirtisi, derin duyu ve refleks kaybı ile seyreden bir tablodur.

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile klasik bir nörosifiliz tablosu yerine daha hafif veya çeşitli sendromların iç içe geçmiş olduğu vakalar söylenmektedir (2,3).

OLGU

Kırk iki yaşında kadın hasta jeneralize tonik-klonik nöbet ile hastanemize getirildi. Özgeçmişinde herhangi sistemik bir hastalığı olmayan hastanın ilk olarak kliniğimize getirilişinden 6 ay önce jeneralize nöbet geçirdiği, başvurduğu doktor tarafından Oxcarbazepin 1200 mg/gün po. ve Sitalopram 20 mg/gün po. verildiği ve o dönemde çekilen kraniyal tomografisinin normal saptandığı öğrenildi. Sonrasında 4 ay nöbeti olmayan, ancak yakınlarınca kişilik değişikliği, öfke, etrafa karşı uyumsuzluk, kuşku, var olmayan kişilerle konuşma, bellek bozukluğu, bazı yakınlarını tanıyamama gibi bulgular tanımlanan hastanın ilk nöbetinden 4 ay sonra tekrar jeneralize bir nöbet geçirdiği öğrenildi. Bu dönemde çekilen beyin MR'ında klinik tabloyu açıklayan herhangi bir lezyon tespit edilmediği öğrenildi. Götürüldüğü hastanede ilaçlarının kesildiği, Valproat 1000 mg/gün po. ve Levetiracetam 250 mg/gün po. başlandığı öğrenildi. Hasta ilk geçirdiği nöbetten 6 ay sonra 3. jeneralize nöbet ile kliniğimize getirildi. Yakınları,

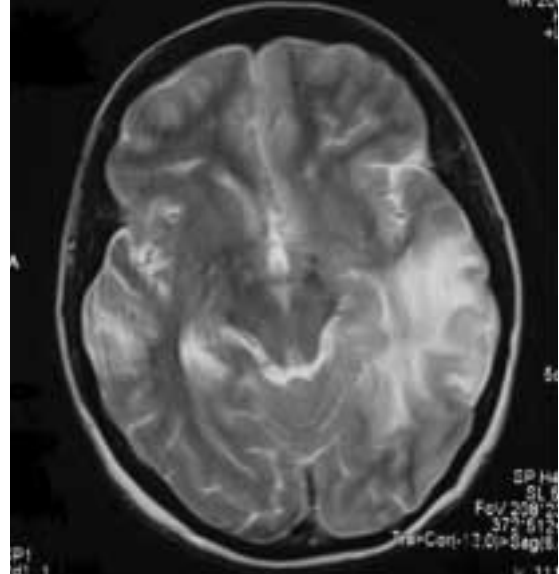
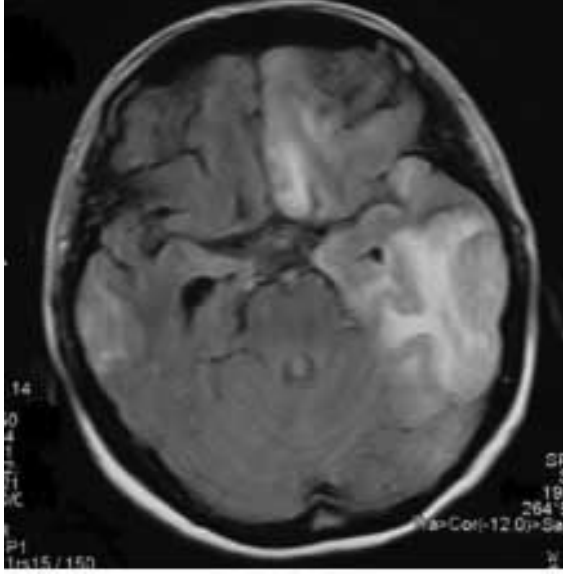
Tablo 1. Nörosifilizde görülen beyin MR bulguları.

- Serebral atrofi
- Kortiko-subkortikal infarktlar
- Beyin sapı, bazal ganglion infarktları
- Lepto-meningeal kontrast tutulumu
- Sifilitik gümmler
- Lepto-meningeal granülomlar
- Non-spesifik beyaz cevher değişiklikleri
- Arterit (Özellikle Heubner arteriti)

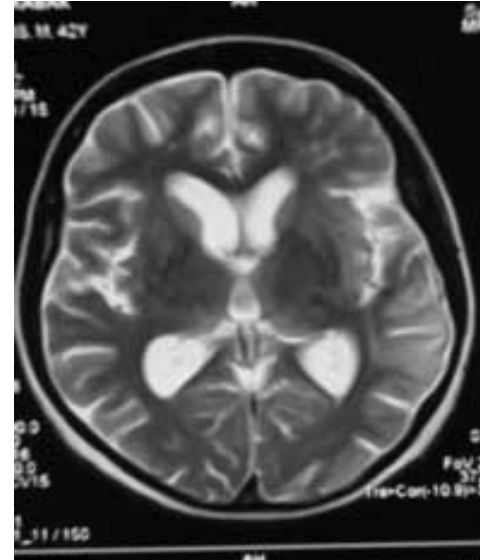
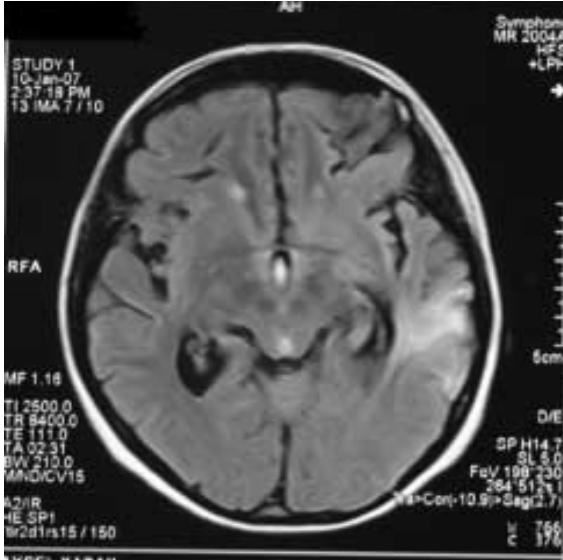
hastadaki kişilik değişikliği, içe kapanıklık, aşırı sinirlilik, şüphecilik gibi bulguların giderek arttığını, özbakımını yerine getiremez hale geldiğini belirtti.

Hastanın başvurusunda yapılan nörolojik muayenesinde: Bilinci açık, kooperasyonu kısıtlı, yer-zaman-kişi yönelimi bozuktur. Pupilleri izokorik, ışık yanıtı ve akomodasyonu mevcuttur. Kranial sinir muayenesi normaldir. Kas gücü tam olan hastanın derin tendon refleksleri canlıdır. Duyu muayenesi ve diğer nörolojik sistem muayeneleri normaldir. Psikiyatrik değerlendirmesinde; öz bakımı azalmıştı, konuşma miktarı ve hızı artmıştı. Duygulanımı kabarmış, disforikti. Dikkati ve konsantrasyonu bozuktur, fikir uçuşması mevcuttur, çağrışımları hızlanmıştı ve uyku miktarı azalmıştı.

Beyin MR görüntülemesinde, her iki temporal bölgede solda daha geniş olmak üzere düzensiz sınırlı, kortiko-subkortikal yerleşimli, solda frontal lob girus rektusa uzanan flair ve T2 sekanslarda hiperintens lezyonlar gözlemlendi (Şekil 1). Hastada lökositoz (15.400 K/ μ L) mevcuttur. Rutin biyokimya, sedimentasyon, CRP, ANA, anti-DNA, ANCA, ENA profili, lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikorları, C3, C4, ACE normal sınırlarda saptandı. Borrelia burgdorferi IgG ve IgM, viral belirteçleri (HSV tip 1, tip 2, EBV, CMV, hepatit markerları, anti-HIV antikorları), brucella aglütinasyon testi, toxoplazma antikorları negatiftir. VDRL'nin iki kez pozitif olması üzerine yapılan FTA-abs testi de pozitif



Şekil 1. MR flair ve T2 ağırlıklı görüntülerde bilateral temporal bölgelerde ve sol frontal girus rektusa uzanan hiperintens lezyonlar.



Şekil 2. Penisilin tedavisi sonrası MR flair ve T2 ağırlıklı görüntüler: Temporal ve frontal bölgelerdeki hiperintens lezyonların büyük ölçüde kaybolduğu gözlenmektedir.

saptandı.

Beyin-omurilik sıvısında (BOS): Direkt bakıda 30 lenfosit/mm³ tesbit edildi. Protein düzeyi 46.1 mg/dL (15-45 mg/dL), glukoz 61 mg/dL (40-70 mg/dL) idi. HSV tip 1, tip 2, EBV, CMV, brucella aglütinasyonu, Borrelia burgdorferi antikorunu, VDRL-RPR negatif, FTA-abs pozitif tespit edildi. Hastanın PPD testi negatifti,

toraks BT, beyin BT anjiyografisi normal sınırlardaydı.

Tetkikleri sürdürülmekte olan hastaya MRG görüntüsüne dayanarak herpes ensefaliti olasılığı yönünde tedavi uygulanmasına karar verildi. Bu amaçla Asiklovir 3x750 mg/gün dozunda i.v. 5 gün uygulandı. Daha sonraki klinik seyir, serolojik bulgular ve beyin MR bulguları ile nörosi-

filiz tanısı kondu ve kristalize Penisilin 24 milyon ünite/gün; psikotik tablosuna yönelik Ketiapin 37.5 mg/gün po. ve Diazepam 15 mg/gün. po. başlandı. Hastada sifilizin erken evresine yönelik öykü ya da muayene bulgusu saptanmadı. Penisilin tedavisi altında klinik tablosu gerileyen hastanın 14 günlük tedaviden sonra çekilen kontrastlı beyin MR'ında sağ temporoparietaldeki lezyonun tamamen, soldaki lezyonun ise büyük ölçüde kaybolduğu gözlemlendi (Şekil 2). İzleminde nöbet gözlenmeyen, nöropsikiyatrik bulguları büyük ölçüde düzelen hasta Ketiapin 25 mg/gün po. önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Nöbet ve psikiyatrik semptomlar ile gelen genç hastalarda ensefalit, vaskülit, venöz tromboz, paraneoplastik limbik ensefalit ön planda düşünülmeleri gereken hastalıklardır. Hastamızda nöbet, psikiyatrik bulgular, beyin MR görüntülemesinde bilateral temporal loblarda sinyal değişiklikleri ön planda herpes simpleks ensefalitini düşündürmekteydi. Paraneoplastik limbik ensefalit açısından CA-125, CA 19-9, Ca 15-3, AFP, CEA belirteçleri ve anti-Hu, anti-yo, anti-Yi antikorları incelendi; sonuçlar negatifti. ANA profilinin negatif olması ve sistemik bulgu, böbrek tutulumu olmaması kollajen doku hastalıklarını büyük ölçüde dışlamamıza yol açtı. Serum ve BOS herpes simpleks antikorlarının ve diğer virüs antikorlarının negatif olması viral bir ensefalitten bizi uzaklaştırdı. Serumda VDRL, ardından FTA-abs değerlerinin pozitif olması bizi BOS'da VDRL ve FTA-abs incelemesine yönlendirdi. Hastanın BOS incelemesinde VDRL negatifti. BOS FTA-abs'nin pozitif saptanması ve klinik bulguların varlığı ile hasta nörosifiliz olarak kabul edildi.

Nörosifilizde kesin tanıya yönelik altın standard bir yöntem yoktur (2,3). Tanı, klinik tablo ve

destekleyici laboratuvar bulguları ile konur. Serolojik testler iki gruba ayrılır: Treponemal (FTA, mikrohemağlütinasyon, hemaglütinasyon testleri) ve non-treponemal (Kolmer, VDRL testleri) testler. BOS VDRL testinin özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür. BOS'ta VDRL nörosifiliz vakalarının 3/4'ünde pozitif, 1/4'ünde negatif saptanabilir. BOS'un kan veya yüksek miktarda protein içermesi, paraproteinemi ve otoimmün hastalıkların varlığı yanlış pozitif sonuçlar verebilir. BOS VDRL testi titresinde değişiklik olmaması nedeniyle tedavinin izlenimi için kullanılamaz (2,3). FTA testi daha özgündür, pozitif plazma FTA-abs testi yüksek oranda özgüllüğe sahiptir. Ancak, BOS'da çok düşük miktarlarda kan ile kontaminasyon bile FTA-abs testini pozitifleştirebilir, uzun yıllar pozitif kalabilmesi nedeniyle hastalığın izleminde de kullanılamaz. Nörosifilizde BOS'da protein artışı, şeker düşüklüğü ve lenfositler görülür, BOS'da hücre varlığı tedavinin izlenimi açısından önemlidir.

Nörosifiliz; duygudurum değişikliği, kognitif bozukluk ve demans, depresyon, psikoz, halüsinasyonlar, disfori ve mani tablosu, çeşitli hezeyanlar (çeşitli romanlara da konu olan grandiyöz hezeyanlar Kraepelin tarafından 1919 yılında bildirilmiştir), irritabilite, kişilik değişikliği, uygunsuz cinsel davranışlar, suç işlemeye eğilim gibi nöropsikiyatrik durum ve bulgularla ortaya çıkabilir (4-6). Literatürde psikoz teşhisi koyularak yıllarca antipsikotik ilaç tedavisi almış vakalar mevcuttur (7).

Vakamızda ilk epileptik nöbeti izleyen dönemde kişilik değişiklikleri, saldırganlık, çok ve uygunsuz konuşma, öfke, etrafa karşı uyumsuzluk, kuşku, var olmayan kişilerle konuşma gibi psikiyatrik belirtiler saptadık.

Hastamızdaki klinik tablonun, epileptik nöbetler

ve nöropsikiyatrik bulguların ön planda olduğu nörosifilizin ensefalit dönemi ile uyumlu olduğu düşünüldü. Beyin MR'ında temporal loblarda gözlenen lezyona meninks tutulumu eşlik etmekteydi. Penisilin tedavisi ile lezyonun tama yakın kaybolması sifilitik vaskülitte bağlı bir infarktla uyumlu değildi. Son yıllarda temporal loblarda sinyal değişikliği yapan ve antibiyotik tedavisi ile kaybolan lezyonların tespit edildiği sınırlı sayıda nörosifiliz vakaları söylenmiştir (8,9). Beyin MR'ındaki bu sinyal değişikliğinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte ADC ve difüzyon MRI görüntüleri ile birlikte değerlendirildiğinde ve antibiyotik tedavisinden sonra tamamen kaybolduğu göz önüne alındığında bu lezyonların vazojenik ödeme bağlı olduğu düşünülmüştür (10). Görüntülemeye mesial temporal loblarda sinyal değişikliği yapan diğer hastalıklar şunlardır: Herpes simpleks ensefaliti, paraneoplastik limbik ensefalit, gliamatozis serebri, Hurst'un hemorajik lökoensefaliti, kompleks parsiyel status epileptikus (10). Bu hastalıklar hastamızın klinik tablosuna uymamaktaydı. Nörosifilizdeki diğer beyin MR görüntüleme bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir (11).

Nörosifiliz vakalarında önerilen tedavi, 10-14 gün süreyle, günde 12-24 milyon ünite i.v. kristalize penisilindir. Alternatif tedavi, günde 2,4 milyon ünite inramuskuler prokain penisilin ve Probenesid 4x125 mg. po.'dir. Penisilin alerjisi olan hastalarda tetrasiklin, kloramfenikol, seftriakson kullanılmaktadır (12). Vakamızda 4x6 milyon ünite kristalize penisilin 14 gün süreyle uygulandı.

Nörosifiliz son yıllarda sıklığı artan bir şekilde HIV enfeksiyonu ile birlikte görülmektedir (1). Hastamızın anti- HIV antikoru negatifti. Sero-konversiyon negatif dönemde anti-HIV antikoru negatif saptanabileceği için 3 ay sonra tekrarlanması planlandı.

Sifiliz çoğunlukla cinsel yolla bulaşmakla birlikte başka bulaşım yolları da bildirilmiştir. Hastamızın eşinde VDRL ve FTA-abs'nin negatif olması sonucu, bulaşın çocukluk çağında edilmiş olduğu düşünülmüştür.

Jeneralize nöbet ve psikotik tablo ile gelen, herpes simpleks ensefaliti ile karışabilecek MR görüntüsüne sahip olan, antibiyotik tedavisi ile lezyonları kaybolan nörosifiliz vakasını literatür eşliğinde tartışmayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1727-1730, 2004.
2. Ropper AH, Brown RH: Adams and Victor's Principles of Neurology. Sinir sistemi enfeksiyonları, 8. basım. Çev. Editörü: Murat Emre. Güneş Kitabevi, İstanbul, s.592-531, 2006.
3. Rowland LP, Stefanis L: Merritt's neurology, Spirochete infections 11. Edition. Lippincott Williams and Wilkins, New York, p. 235-242, 2005.
4. Hutto B: Syphilis in clinical psychiatry: a review. *Psychosomatics* 42:453-460, 2001.
5. Russouw HG, Roberts MC, Emsley RA, Truter R: Psychiatric manifestations and magnetic resonance imaging in HIV-negative neurosyphilis. *Biol Psychiatry* 41:467-473, 1997.
6. Tselis A, Booss J: Behavioral consequences of infections of the central nervous system: with emphasis on viral infections. *J Am Acad Psychiatry Law* 31:289-298, 2003.
7. Tomruk NB, Karamustafaloğlu N, Kükürt R, Alpay N: Nörosifiliz: Bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 8:235-240, 1998.
8. Berbel-Garcia A, Porta-Etessam J, Martinez-Salio A, Millan-Juncos JM, Perez-Martinez DA, Saiz-Diaz RA, Toledo-Heras M: Magnetic resonance image-reversible findings in a patient with general paresis. *Sex Transm Dis* 31:350-352, 2004.
9. Chen CW, Chiang HC, Chen PL, Hsieh PF, Lee YC, Chang MH: General paresis with reversible mesial temporal T2-weighted hyperintensity on magnetic resonance image: a case report. *Acta Neurol Taiwan*. 14:208-212, 2005 (Abstract).
10. Vieira Santos A, Matias S, Saraiva P, Goulao A: Differential diagnosis of mesiotemporal lesions: case report of neurosyphilis. *Neuroradiology* 47:664-667, 2005.
11. Brightbill TC, Ihmeidan IH, Post MJ, Berger JR, Katz DA: Neurosyphilis in HIV-positive and HIV-negative patients: neuroimaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:703-711, 1995
12. Scheld WM, Whitley RJ: Infections of the central nervous system, Spirochetal infections 2. edition. Lippincott Williams and Wilkins, New York, p. 669-685, 1997.