

REFERÁTUM

NEUROSZIFILISZ – LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKUS LEHETŐSÉGEK 2010-BEN*

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Balla Eszter

balla.eszter@oek.antsz.hu

NEUROSYPHILIS – POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSTICS IN 2010

* A Gyakorlati Venerológia I.
(Cserkeszőlő, 2010. április 22-24.)
című akkreditált továbbképzésen,
2010. április 22-én elhangzott
előadás alapján írt összefoglaló
közlemény.

BALLA ESZTER DR.

Országos Epidemiológiai Központ, II. Bakteriológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Herpay Mária dr.)

ÖSSZEFOGLALÁS

A szifilisz változatos szervi manifesztációinak egyik leg-
hírhedtebb és legrettegettebb típusa a központi idegrend-
szer érintettsége. Mivel a szexuális úton terjedő fertőzések
hazai statisztikai adatai nem utalnak a bejelentett szifili-
szes esetszám csökkenésére, a kórképet nem tekinthetjük
a múlt század letűnt problémájának. A fel nem ismert;
ilyenformán kezeletlen fertőzéseknel változatlanul fenn-
áll a neurolues kialakulásának veszélye. E közlemény célja,
hogy a kortárs szakirodalmi összefoglalók és tapasztalatok
alapján értékelje a rendelkezésre álló mikrobiológiai mód-
szereket; felhívja a klinikusok figyelmét a laboratóriumi di-
agnosztika lehetőségeire, valamint áttekinthe a neurolues
diagnózisának bakteriológiai támpontjait.

KULCSSZAVAK: neuroszifilisz, *Treponema pallidum*

RÖVIDÍTÉSEK: PCR: polimeráz láncreakció, RPR: Rapid Plasma
Reagin test, VDRL: Venereal Disease Research Laboratory
test, TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutinációs teszt,
TPPA: Treponema Pallidum Particle Agglutination, FTA:
Fluoreszcens Treponema Antitest teszt

SUMMARY

The infection of the central nervous system counts as one
of the most notorious and most feared type among the
diverse clinical manifestations of syphilis. As the national
statistical data referring to sexually transmitted infec-
tions do not suggest any decline of the number of notified
cases of syphilis, this kind of complication should not be
viewed as a problem of the previous centuries. Undiag-
nosed, namely untreated infections are constantly carry-
ing the risk of developing neurosyphilis. Based on recent
publications and experiences the aim of the author was to
evaluate the available microbiological methods; to call the
attention of the clinicians to the possibilities of the labo-
ratory diagnostics and to emphasize the bacteriological
principles of the diagnosis of neurosyphilis.

KEY WORDS: neurosyphilis, *Treponema pallidum*

BEVEZETÉS

A kezeletlen szifilisz változatos tünetekkel kísért, kró-
nikus lefolyású, olykor nehezen behatárolható vagy
egymást átfedő stádiumai következtében különösen
nagy kihívást jelent a neuroluesz szerteágazó tünetei-
nek felismerése. Egy letűnt kor művész-, bohém-, pros-
tituáltvilágában a szexuális kicsapongások klasszikus
késői szövődményének számított, és köztudott, hogy a
penicillin felfedezését megelőzően a névtelen tömegek
mellett számos híresség egészségét, mentális-pszichés
épségét ásta alá.

Az antibiotikumok elterjedésével sikerült jelentősen
visszaszorítani a kórképet, ami részint a célzott kezelés
(diagnosztizált esetek), vagy éppen a nem diagnosztiz-
ált esetek kapcsán, más okból indikált terápia jótékony
következménye volt. Közvetve, vagy közvetlenül, de
ugyancsak a szifilisz felszámolásának kedveztek a ki-
terjedt járványügyi intézkedések (szifilisz-surveillance,

beteggondozás, -bejelentés; HIV szűrőkampányok) és
a mikrobiológiai diagnosztika fejlődése.

Eradikációról azonban távolról sem beszélhetünk, hi-
szen a nemzetközi epidemiológiai adatokból kitűnik,
hogy a kilencvenes évek közepétől a friss megbetege-
dések vonatkozásában újabb emelkedésnek lehetünk
tanúi (1). A magyarországi adatokat ugyan a közelmúlt
óta stagnáló tendencia jellemzi (kb. 500 friss eset/év),
de a globális trendek ismeretében könnyen megjósol-
ható, hogy ez az állapot aligha őrizhető meg tartósan
(2). A téma aktualitását tovább erősíti az a tény, hogy a
HIV fertőzöttek neuroszifiliszre a tapasztalatok szerint
mind klinikai, mind diagnosztikai sajátosságai miatt kü-
lön csoportot képez (3).

PATOGENEZIS, IDŐBELI LEFOLYÁS, JELLEMZŐ TÜNETEK

Diagnosztikus és terápiás szempontból is fontos hang-
súlyozni azt a két tényt, hogy a neuroszifilisz nem a köz-

ponti idegrendszer izolált fertőzése, hanem egy rendszerbetegség meghatározó részjelensége; illetve, hogy a korábbi felfogással ellentétben a neurológiai szövődmények nem kizárólag a terciér stádiumot fémjelzik.

Lueszes betegek 25-60 százalékában a kórokozó *Treponema pallidum* már a betegség korai szakaszában (I-II. stádiumában); a szervezet szisztémás inváziója során betör a központi idegrendszerbe, amit az infekció specifikus és általános likvordiagnosztikai jelei kísérnek (részletesen lásd később). Kezelés hiányában a baktériumok tartósan perzisztálhatnak a likvorban, ami nyilvánvalóan fokozza a szimptomatikus neuroszifilisz kialakulásának kockázatát.

Az időbeli lefolyás tekintetében két fő csoportot különíthetünk el:

1. Hetekkel, hónapokkal, esetleg néhány évvel a primer infekciót követően; a primer vagy szekunder lueszes léziókkal párhuzamosan alakulhat ki a **korai neuroszifilisz**; mely a leggyakrabban a likvor, az agyi erek és a meninxek érintettségével jár. Az esetek túlnyomó többségében (95%-ában) tünetmentes; szimptomatikus esetben pedig a szervkárosodásoknak megfelelően meningitis; meningovaszkuláris megbetegedések, stroke formájában jelentkezhet. Az agyidegtünetek és a szemészeti elváltozások ugyancsak erre a stádiumra jellemzőek.

2. A primer infekció után évtizedekkel, a kezeletlen korai esetek 2-10%-ában progrediálva léphetnek fel a **késői neuroszifilisz** ma már raritásnak számító klinikai formái. A meninxek mellett ekkor már az agy és a gerincvelő parenchymás állományának károsodása áll az előtérben. Ennek folytán a klinikumot az általános paresis, a tabes dorsalis, a dementia, és egyéb pszichotikus tünetek uralják. (1)

A neuroluesz felosztásakor más szerzők nem a kevésbé szignifikánsnak vélt időfaktort, hanem a tünettant és a klinikai kategóriákat veszik alapul, és a domináló tünetek alapján hat csoportba sorolják a kórképet (bár átfedések természetesen itt is lehetségesek):

- **neuropszichiátriai rendellenességek;**
- **cerebrovaszkuláris szövődmények;**
- **szemészeti komplikációk;**
- **myelopátiák;**
- **epileptiform rohamok;**
- **agytörzsi és agyideg-tünetek (4).**

A besorolás elvétől függetlenül a neuroszifiliszre gyanús klinikai tünetekkel jelentkező betegeknél (kognitív diszfunkció; szenzoros-motoros zavarok; agyidegtünetek; meningitis; szemészeti vagy fülészeti betegségek kapcsán) a CDC ajánlása szerint indokolt likvorvizsgálatot és luesz-teszteket végezni. Ugyancsak fel kell vetni a neuroszifilisz lehetőségét bármely stádium terápia kudarca esetén; aktív terciér szifiliszben; illetve HIV pozitív egyének késői látens vagy ismeretlen ideje fennálló szifiliszében (5).

MINTAVÉTELI SZEMPONTOK

A neuroszifilisz diagnózisa **klinikai tüneteken, szerológiai és likvorvizsgálati** eredményeken alapul. A mikrobiológiai vizsgálatok az utóbbi két területen nyernek létjogosultságot, mivel az alkalmazott módszerekkel a kórokozó közvetlen kimutatása mellett a specifikus és aspecifikus ellenanyagok detektálása is megkísérrelhető.

A központi idegrendszeri érintettség igazolásának feltétele az **egy napon vett szérums- és likvorminta párhuzamos vizsgálata**. Csak a vérrel nem szennyezett likvor alkalmas a vizsgálatra, hiszen a kontamináció szeropozitív egyéneknél álpozitív eredményhez vezethet!

A kórkép társult természetéből adódik, hogy neuroszifiliszben a luesz-szerológia **MINDIG POZITÍV**, ami egy kétlépcsős vizsgálati rendszer alkalmazását teszi lehetővé. Az elsőként elvégzett szérumteszteket csak pozitív esetben érdemes likvorvizsgálatokkal folytatni (ugyanígy szeronegatív egyénnél a lumbálpunkció szükségessége is megkérdőjelezhető). Az összehasonlító vizsgálatok érdekében pedig az önállóan beküldött likvorminták mellé feltétlenül javasolni kell a szérums- minták levételét is (6).

A LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA PATOGENETIKAI HÁTTERE

A neuroluesz laboratóriumi diagnosztikája részint a gyulladás aspecifikus markerei, a sérült vér-agy gát következményesen detektálható jelei (likvor fehérvérsejtszám >5 sejt/ml, likvor fehérje >0,4 g/l, alkalmanként az albuminhányados enyhe emelkedése), részint az **intrathecalis specifikus *T. pallidum* antitest-képződés** detektálásán alapul (3, 4). Utóbbi megállapításához nyújt segítséget az intrathecalis *T. pallidum* antitest index (ITpAI) kiszámítása, mely a likvor-szérums specifikus kvantitatív ellenanyaghányadosa. Az intrathecalis specifikus IgG – a szérums specifikus ellenanyagaihoz hasonlóan – a beteg klinikai gyógyulásának dacára éveken, évtizedeken, vagy akár élethosszan is perzisztálhat, épp ezért önmagában nem alkalmas a florid neuroluesz diagnosztizálására (6, 7). A folyamat **aktivitásának** megítélésakor a gyulladásos markereket és egyéb szérums-, likvorvizsgálati eredményeket is figyelembe kell venni (lásd alább).

A rendelkezésre álló likvormintából klinikailag-laboratóriumi gyanús esetben mindenképp érdemes próbálkozni a **kórokozó közvetlen kimutatásával**, ami a legspecifikusabb vizsgálat. Az élő mikroorganizmusok jelenlétét feltételező, elavultnak tekinthető állatoltással szemben a likvorból ***T. pallidum* PCR** elvégzése ajánlott, melynek értékét korlátozza az alacsony szenzitivitás, de pozitív eredménye standardizált feltételek mellett a neuroluesz definitív diagnózisával egyenértékű (8).

AZ ALKALMAZOTT TESZTEK HELYE A LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁBAN

A neuroluesz vonatkozásában is érvényes a megállapítás, hogy a szifiliszdiagnosztikában nem létezik olyan optimális specifitású és szenzitivitású szerológiai teszt,

mely önállóan alkalmazva minden stádiumban megbízható eredményt adna. A diagnosztikában alkalmazott, lépcsőzetesen egymásra épülő módszereket funkciójuk szerint három fő csoportba sorolhatjuk: **szűrőtesztek, verifikáló tesztek, valamint az aktivitásmarkerek detektálása** (9).

1. Szűrőtesztként az átfertőzöttség tényét valószínűsítő, szérumból végzett **TPHA, TPPA, vagy ELISA IgG** vizsgálatok javasoltak, melyek a *T. pallidum* fertőzéstől számított 4-6 hét múlva meginduló specifikus IgG-termelődést mutatják ki. A specifikus IgG a kezeléstől függetlenül akár élethosszan is perzisztálhat. Kellően érzékeny tesztet alkalmazva a negatív eredmények nem szorulnak további megerősítésre. Pozitív esetben az alábbiakban felsorolt konfirmáló tesztekkel választhatunk, melyeket a neurolueszre gyanús klinikum talaján, ill. a központi idegrendszer gyulladással kapcsolatos tünetei kapcsán a szérummintával párhuzamosan a likvorból is indokolt elvégezni.

2. A verifikáló tesztek a szűrőtesztekhez jóval specifikusabb módszerek, melyek alkalmasak arra, hogy mindkét típusú mintából igazolják a specifikus *T. pallidum* IgG jelenlétét. Ezek közül a **FTA** és az **IgG immunoblot** a két leginkább elterjedtebb technika. A szérummintát és a likvormintát együttes pozitívítása további számításokat igényel az intrathecalis ellenanyagképződés alátámasztása céljából. A központi idegrendszeri specifikus ellenanyagtermelést igazolja, ha az intrathecalis *Treponema pallidum* antitest index (ITpAI) értéke a normális 1-ről 3 fölé emelkedik (9).

3. Az aktivitásmarkerek célzott vizsgálatára a szérumból és likvorból párhuzamosan beállított, **titrált VDRL** és az **IgM specifikus ELISA**, valamint **-immunoblot** technikák alkalmasak. Az intrathecalis ellenanyagképződés dinamikája és jellege ugyanakkor eltér a szérumban detektálható változásoktól; a neurolueszt elsődlegesen IgG dominancia jellemzi, és csak alkalmanként fordul elő markáns IgM termelődés (7).

A terápia nyomonkövetése szempontjából tehát elsőbbséget élveznek a **titrált VDRL** tesztek, valamint az **aspecifikus gyulladási faktorok** (pleiocytosis, liquorfehérje, albuminhányados) vizsgálata, melyek az adekvát kezelés hatására hetek-hónapok alatt normalizálódnak, és számszerűen is jelzik a klinikai gyógyulás folyamatát. A kutatások szerint a felsoroltak közül a likvor titrált VDRL értéke és a fehérvérsejtszám az a két marker, mely normalizálódása a kezelt neurolueszes betegekben **egy éven belül** következetesen várható (10).

DIAGNOSZTIKUS NEHÉZSÉGEK

A neuroluesz diagnosztikájában felsorolt tesztek eltérő érzékenységből és specifitásából adódnak a következő problémák:

- A **likvor VDRL** vizsgálata **önmagában** nem elég megbízható, mivel az érzékenysége csak 30-70% között ingadozik, azaz a betegek akár hetven százalé-

kában álnegatív eredményt adhat. **Pozitív esetben viszont a magas specifitásból adódóan a neurolues klasszikus bizonyítékaként szolgál.** Kvantitált kivitelezése lehetővé teszi a folyamat aktivitásának megítélését és a terápia hatásosságának nyomon követését. Az alacsony érzékenységből adódóan azonban MINDIG célszerű kombinálni az általános likvorvizsgálatokkal (elsősorban a fehérvérsejtszám és fehérjekoncentráció vonatkozásában).

- A magas likvor VDRL titer a **likvor PCR pozitívítását is előrevetítheti**, egyes szerzők szerint ezekben a betegekben eredményesebb a neuroinvasív *T. pallidum* törzsek DNS-ének detektálása. A PCR tesztet nem csak a korai, hanem a késői stádiumú neurolueszban is ajánlott elvégezni, mivel a titrált VDRL-nél is specifikusabb vizsgálatnak minősül (11).
- A ***T. pallidum* specifikus ellenanyagtesztek** (FTA, IgG-ELISA, IgG-Western blot) a likvorban jelenlévő specifikus IgG detektálása révén alátámasztják a neurolues diagnózisát, de a folyamat aktivitásáról nem adnak felvilágosítást, és terápiás „follow up” sem alapozható rájuk.
- Differenciáldiagnosztikai szempontból **MINDIG** gondolni kell a neuroborreliosis lehetőségére, a spirochaeták közötti keresztreakció jelensége ugyanis tévútra viheti a kórismét.
- Fentieken túl a **HIV-fertőzött betegeknél** további diagnosztikus nehézséget okozhat a hiányzó, megkészt vagy a vártnál gyengébb immunválasz, ami viszont agresszívebb klinikai lefolyással párosulhat. A neuroluesz esetükben fiatalabb korcsoportban (35 év körül) jelentkezik (3). Tény, hogy a HIV-pozitív egyének körében magasabb a neuroszifilisz incidenciája, ami leggyakrabban kétoldali szemészeti szövődeményekben nyilvánul meg (12).

ÖSSZEFOGLALÁS

Neurológiai szövődmények a szifilisz bármely stádiumában kialakulhatnak. Amennyiben a **szeropozitív betegnél** a klinikai tünetek alapján felmerül a központi idegrendszer érintettsége is, úgy a **likvor-VDRL vizsgálata a „gold standard” eljárás**, ami specifikus, de nem elég érzékeny módszer. A reaktív likvor-VDRL és a likvor gyulladási markerei az akut neuroszifilisz diagnózisát támasztják alá. A **nukleinsavdetektáló technikák (PCR)** értéke elsősorban a korai fertőző szifiliszben észlelt központi idegrendszeri érintettség esetén kiemelkedő, ugyanakkor a betegség késői stádiumában is adhatnak pozitív eredményt (8). A **konfirmáló tesztek** (FTA, Western blot) elvégzése nem csak kétes/pozitív szűrőtesztek esetén elengedhetetlen, mivel negativitásuk megbízhatóbban zárja ki a diagnózist, mint a negatív likvor VDRL teszt.

A neuroluesz végső mikrobiológiai diagnózisa tehát egy komplex, többlépcsős folyamatból állapítható meg, melynek során minden egyes elvégzett teszt más funkciót tölt be. A végeredmény interpretálásához elengedhetetlen a klinikussal történő egyeztetés és konzultáció. Magyar-

országon 2000 és 2009 között összesen 12 neurosyphilis esetet jelentettek a bőr- és nemibeteg gondozók. A körképjellegéből, sokszínűségéből adódóan gyanítható, hogy ezek az adatok alulreprezentáltak és feltételezhető, hogy a tényleges esetszám meghaladja a diagnosztizált betegszámot. A korszerű mikrobiológiai diagnosztika ma már elérhető, így elsősorban a klinikai gyanú felvetésén, és a társszakmák képviselőinek (neurológus, szemész, pszichiáter, laboratóriumi szakorvos stb.) együttműködésén múlik, hogy minél több esetre időben fény derüljön.

IRODALOM

1. Golden MR, Marra C M, Holmes KK: Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA 2003; **290**: 1510–1514.
2. Dudás M: Szifilisz epidemiológiája, a betegség előfordulásának trendjei világszerte és hazánkban a társadalmi változások tükrében. (előadás) Gyakorlati Venerológia I. (Cserkeszőlő, 2010. április 22–24.)
3. Gitai LLG, Jalali PS, Takayanagui OM: Neurosyphilis in the age of AIDS: clinical and laboratory features. Neurol Sci 2009; **30**:465–470
4. Timmermans M, Carr J: Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;**75**:1727–1730
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, MMWR 2002;**51**:1–78
6. Lautenschlager S: Diagnosis of syphilis: Clinical and laboratory problems. J Dtsch Dermatol Ges 2006; **12**:1058–1072
7. Reiber H, Peter JB: Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. Journal of the Neurological Sciences 2001;**184**:101–122
8. Hay PE et al: Detection of treponemal DNA in the CSF of patients with syphilis and HIV infection using the polymerase chain reaction. Genitourin Med 1990;**66**:428–432
9. Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. Leitlinien in der Liquordiagnostik der DGLN. <http://www.uk.de/extern/dgln>
10. Marra CM et al: Normalization of Cerebrospinal Fluid Abnormalities after Neurosyphilis Therapy: Does HIV Status Matter? Clin Infect Dis 2004;**38**:1001–1006
11. Molepo J et al: Molecular typing of *Treponem pallidum* strains from patients with neurosyphilis in Pretoria, South Africa. Sex Transm Infect 2007;**83**:189–192
12. Smith GT, Goldmeier D, Migdal C: Neurosyphilis with optic neuritis: an update. Postgrad Med J 2006;**82**:36–39

Érkezett: 2010. május 2. • Közlésre elfogadva: 2010. május 28.