

Neurosyfiliksen monet kasvot

Syfilis on *Treponema pallidum* aiheuttama tartuntatauti. Kuvaamme kaksi potilastapaus-ta, joissa kroonistunut syfilis aiheutti neurosyfiliksen. Ensimmäinen potilaistamme oli saanut meningovaskulaarisen syfiliksen vuoksi lukuisia aivoinfarkteja. Toinen potilaamme kärsi syfiliksen aiheuttamista motorisista ja psykiatrisista oireista. Potilaittemme oireet lievittyivät mikrobilääkehoidolla. Syfiliksen monimuotoinen, neurologinenkin oirekuva on entistä tärkeämpi tunnistaa, koska taudin esiintyvyys on viime vuosikymmeninä lisääntynyt maassamme. Ajoissa annettu hoito voi estää potilaan pysyvän vammautumisen.

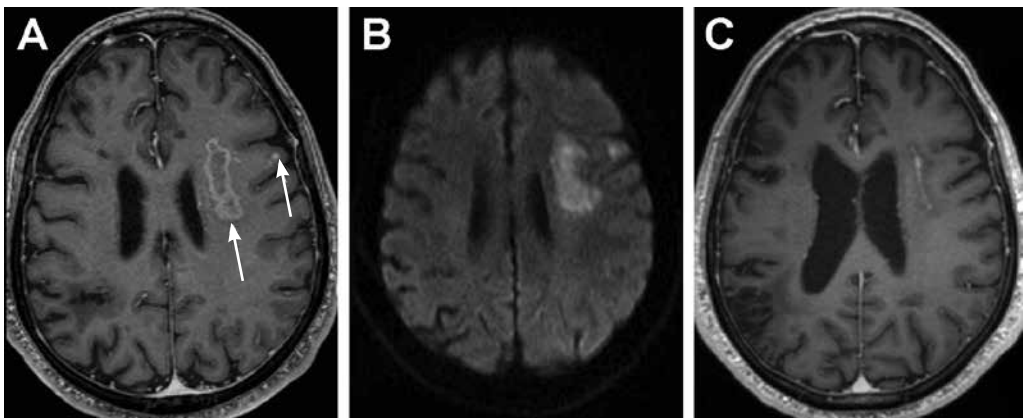
Treponema pallidum aiheuttama syfilis eli kuppia on viime vuosikymmenien aikana ollut kansanterveydellisesti hyvin merkittävä tartuntatauti (1). Infektio alkaa paikallisena, mutta hoitamattomana se voi levitä ja aiheuttaa monenlaisia oireita (2). Neurosyfiliksestä on kyse,

jos bakteeri tunkeutuu keskushermostoon ja aiheuttaa keskushermostoperäisiä oireita (3). *T. pallidum* hakeutuu yleensä keskushermostoon 3–18 kuukauden kuluessa tartunnasta. Keskushermostoperäiset oireet ilmaantuvat normaalivastustuskykyisille yleensä vasta vuosien päästä. HIV-potilailla neurosyfilis saattaa ilmetä huomattavasti aikaisemmin (4). Neurosyfiliksen tunnistaminen on vaikeaa, koska tauti ei aina johda tunnusomaiseen oireyhtymään (5).

Omat potilaat

POTILAS 1 oli Somaliasta kotoisin oleva 44-vuotias, yli 20 vuotta Suomessa asunut mies, jonka tyypin 2 diabetes oli huonossa hoitotasapainossa. Hänet lähetettiin sairaalaan pysähtyneisyyden ja puhevaikeuden takia. Potilas puhui yksittäisiä sanoja, ja hänellä todettiin yleinen psykomotorinen hitaus ja oikeanpuoleinen sentraalinen kasvohalvaus. Yläraajan lihasvoima oli heikentynyt, ja Babinskin koe oli positiivinen.

Aivojen magneettikuvassa (MK) nähtiin vasemmassa aivopuoliskossa reunoiltaan varjoaineella tehostuva muutos, jonka ympärillä oli pienempiä varjoainetehostumia.



KUVA 1. A) Potilaan 1 aivojen magneettikuvauksessa (MK) todettiin vasemmassa aivopuoliskossa valkeaan aineeseen rajautuva, reunoiltaan varjoaineella tehostuva muutos (alempi nuoli), jonka ympärillä oli erillisiä pienempiä varjoainetehostumia (ylempi nuoli). B) Muutoksissa nähtiin rajoittunut diffuusio. C) Noin kolme kuukautta mikrobilääkehoidon jälkeen uusitussa MK:ssa vasemman aivopuoliskon muutos oli pienentynyt.

TAULUKKO 1. Potilaista mitatut seerumin (S) tai aivo-selkäydinnesteen (Li) punasolu- (Eryt) ja valkosolumäärät (Leuk), glukoosi- (Gluk) ja proteiinipitoisuudet (Prot), *Treponema pallidum* -hemagglutinaatiotestin (TPHA) tulos sekä kardioliipiinivasta-ainepitoisuudet (KardAb). Molempien potilaiden arvot diagnosoitukellällä (0 kk) sekä kolmen kuukauden kuluttua (3 kk) hoidon jälkeen.

	Potilas 1		Potilas 2		Viitearvot
	Diagnosoitukellällä	Hoidon jälkeen	Diagnosoitukellällä	Hoidon jälkeen	
Li-Eryt (x 10 ⁶ /l)	2*	0	20*	0	0
Li-Leuk (x 10 ⁶ /l)	44*	0	6*	2	0–5
Li-Gluk (mmol/l)	6,9*	3,5	3,6	3,3	2,3–4,3
Li-Prot (mg/l)	425	379	489*	464*	150–450
Li-TPHA (tititeri)	1024*	512*	10 000*	20 000*	alle 4
Li-KardAb (tititeri)	32*	4*	32*	8*	alle 1
S-TPHA (tititeri)	6 400*	6 400*	100 000*	50 000*	alle 80
S-KardAb (tititeri)	128*	16*	64*	8*	alle 1

* = normaalista poikkeavat arvot

joainetehostumia (KUVA 1 A). Muutoksissa nähtiin iskeemisen tapahtuman kaltainen rajoittunut diffuusio, mutta varjoainetehostuminen ei ollut tuoreelle iskemialle tyypillinen (KUVA 1 B). Oikeassa aivopuoliskossa oli vanhoja infarkteja.

MK:ssa nähty varjoainetehostuminen herätti epäilyn taustalla olevasta infektiosta, joten potilaasta otettiin useita mikrobiologisia kokeita. Aivo-selkäydinnesteenäytteessä havaittiin mononukleaarisia valkosoluja (TAULUKKO 1). Potilaalle aloitettiin laajakirjainen mikrobilääkehoito. Seerumin *T. pallidum*-hemagglutinaatiokoe (TPHA) ja kardioliipiinivasta-ainepitoisuudet (KardAb) olivat positiivisia (TAULUKKO 1). Magneettiangiografiassa havaittiin, että oikean keskimmäisen aivovaltimon (arteria cerebri media) päärunko oli kapea ja seinämitään rosinen. Lisäksi valtimon perifeeriset haarat olivat kapeat. Vasemmassa keskimmäisessä aivovaltimossa ja sen haaroissa oli vähäisiä seinämämuutoksia, ja yhdessä sen haarassa oli lyhyt tukos (KUVA 2).

Diagnosiksi varmistui neurosyfilisen aiheuttama aivovaltimotulehdus, ja mikrobilääkkeeksi vaihdettiin bentsyyliipenisilliini neljän miljoonan yksikön annoksella kuudesti vuorokaudessa. Seerumista tehtävä HIV-vasta-aineiden ja -antigeenin yhdistelmätestitulos oli negatiivinen.

Kahden viikon penisilliinihoidon jälkeen kliinisessä tutkimuksessa todettiin lievää puhekyvyn kohene- mistä. Kolmen kuukauden kulltua jälkitarkastukses- sa kliininen tilanne oli edelleen kohentunut: aivojen MK:ssa havaittiin vasemman aivopuoliskon aiemman muutoksen pienentyneen (KUVA 1 C). Varmaa tietoa tartuntalähteestä ei saatu.

POTILAS 2 oli 48-vuotias mies, jolla oli kohonnut verenpaine ja joka tuli neurologin arvioon käsialan huononemisen takia. Oikeassa yläraajassa havaittiin hienojakoista vapinaa ja lievää epätarkkuutta osoituskokeessa. Aivojen MK:ssa flair-kuvasarjassa

sulkukset olivat paikoin normaalia runsassignaali- semmat, mikä herätti epäilyn leptomeningeaalista sairaudesta. Löydöksen vuoksi potilaalle ohjelmoitiin varjoainetehosteinen kuvaus, jota ei kuitenkaan ehditty tehdä hänen tilansa huononemisen takia.

Seuraavan kahden kuukauden aikana potilaalla alkoi esiintyä masentuneisuutta, harhaluuloja ja persoonallisuuden muutosta. Potilas otettiin psykiatri- seen osastohoitoon, jossa otetuissa verikokeissa to- dettiin yllättäen suurentuneet KardAb- ja TPHA-pitoi- suudet (TAULUKKO 1). HIVAgAb-testi oli negatiivinen. Ennen mikrobilääkehoidon aloitusta potilas muuttui huonovointiseksi ja sekavaksi, hänen verenpaineensa laski ja hän kouristi kertaalleen. Sydämen kaikukuva- uksessa havaittiin oikeassa eteisessä verihyytymä. Alaraajassa oli syvän laskimon tukos. Potilaalle aloitettiin antikoagulaatiohoito, ja hänen hemodynamiikkansa vakiintui nesteytyksellä sekä inotrooppilääkityksellä. Samalla aloitettiin mikrobilääkehoidoksi bentsyyli- penisilliini neljän miljoonan yksikön annoksella kuu- desti vuorokaudessa. Aivo-selkäydinnesteen TPHA- ja KardAb-kokeet olivat positiiviset (TAULUKKO 1), mikä varmisti neurosyfilisdiagnoosin. Kahden viikon mittai- sen bentsyyliipenisilliinihoidon myötä potilaan voin- ti korjaantui. Kolme kuukautta mikrobilääkehoidon loppumisen jälkeen potilas oli hyvävointinen ja asial- lisen, eikä hänellä enää ollut raajaoireita.

Potilaalla oli edellisten vuosien aikana ollut useita uusia seksisuhteita, mutta tarkempi tartuntalähde jäi avoimeksi. Hän ei ollut matkustellut Euroopan ulko- puolella.

Aivo-selkäydinnesteen KardAb-pitoisuus oli kum- mallakin potilaallamme pienentynyt 3–6 kuukauden kulltua mikrobilääkehoitojen loppumisesta (TAU- LUKKO 1), mikä viittaa onnistuneeseen hoitoon. Tau- din uusimisen poissulkemiseksi veren KardAb-pitoi- suutta päädyttiin seuraamaan säännöllisesti kahden vuoden ajan.

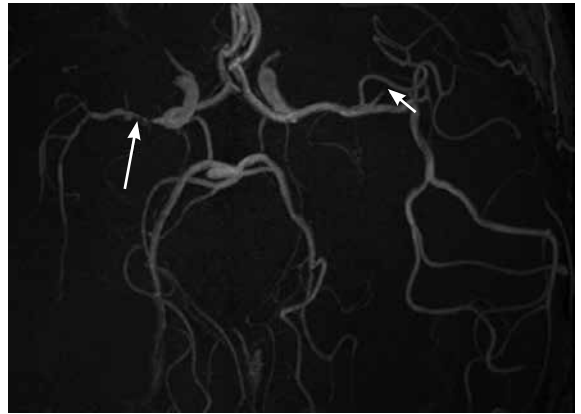
Pohdinta

Kahdella potilaallamme esiintyi neurosyfikselle ominaisia piirteitä. Kuvantamis- ja laboratoriotutkimusten avulla totesimme, että potilaalla 1 oli aivoinfarkteihin johtanut meningovaskulaarinen syfilis, kun taas potilaalla 2 oireet sopivat syfiksien aiheuttamaan meningoencefaliittiin.

Suomessa on 1990-luvun puolivälistä saakka todettu vuosittain noin 200 uutta kuppataupausta (2). Potilas 1 oli kotoisin Somaliasta, mutta hän oli asunut Suomessa yli 20 vuotta, joten tartunta oli todennäköisesti peräisin Suomesta. Potilaalla 2 altistavana tekijänä olivat useat seksikontaktit. Miehet saavat usein tartunnan riskialttiista seksikontaktista, kuten prostituoidulta ulkomailla tai miesten välisestä seksikontaktista (2). Potilaamme olivat HIV-negatiivisia. Neurosyfilis on muistettava riippumatta negatiivisesta matkustusanamneesista, muista sukupuolitaudeista tai heikentyneestä immuunipuolustuksesta. Potilaan 1 perussairautena oli huonossa tasapainossa oleva tyyppi 2 diabetes, joka saattoi immuniteettia heikentävänä tekijänä nopeuttaa neurosyfiksien kehitystä.

Neurosyfilis ei sovi hyvin kupan klassiseen kolmivaiheiseen jakoon primaariseen, sekundaariseen ja tertiärisen tautiin, koska keskushermosto-oireita voi esiintyä sekä aikaisessa että myöhäisessä vaiheessa (3). Kuten potilaillammekin, neurosyfilis voi kehittyä yllättäen ilman tiedossa olevia edeltäviä primaarisen tai sekundaarisen vaiheen oireita.

Neurosyfilis voidaan jakaa meningeaaliseen, vaskulaariseen ja parenkymaaliseen muotoon (3). Meningeaalinen neurosyfilis voi aiheuttaa päänsärkyä, niskajäykkyyttä, pahoinvointia ja sekavuutta (6). Myös aivohermo-oireet ovat yleisiä (5, 7). Verisuonitulehdus eli vaskulaarinen neurosyfilis esiintyy usein yhdessä aivokalvotulehduksen kanssa. Parenkymaalisisessa neurosyfiksissä bakteeri tunkeutuu aivokudokseen ja aiheuttaa hermosolujen kuoleman. Meningovaskulaarinen syfilis on viime vuosikymmenten aikana yleistynyt parenkymaaliseen tautiin verrattuna. Tämä saattaa johtua siitä, että yhä useampi potilas on saanut



KUVA 2. Potilaan 1 magneettiangiografiassa näkyy oikean keskimmäisen aivovaltimon päänäkö kapeus ja seinämän rosoisuus (pitkä nuoli) sekä valtimon perifeeristen haarojen kapeus. Vasemmassa keskimmäisessä aivovaltimossa ja sen haaroissa näkyy vähäisiä seinämämuutoksia sekä yhdessä sen haarassa lyhyt tukos (lyhyt nuoli).

muuhun tarkoitukseen mikrobilääkettä, joka muokkaa infektion kulkua häätämättä bakteeria kokonaan (8). Potilaalla 1 oli pitkälle edennyt meningovaskulaarinen syfilis, joka ilmeni aivovaltimoiden seinämien rosoisuutena ja paksuuden vaihteluna. Verisuonitulehdukset olivat jo ehtineet aiheuttaa useita aivoinfarkteja, jotka hidastivat toipumista. Potilaan 2 sekavuus ja persoonallisuuden muutos saattoivat johtua *T. pallidumin* aiheuttamasta aivokalvojen ja aivojen tulehduksesta eli meningoencefaliitista, joka voi aiheuttaa sekavuutta johtamatta aina kuvauslöydöksiin. Aivoinfarktia potilaalla ei todettu, ja potilas toipui hyvin mikrobilääkehoidolla. Syfiksien liittyvillä kardioliipiinivasta-aineilla ei välttämättä ole tukoksille altistavia ominaisuuksia, kuten fosfolipidivasta-ainereaktiosyntyessä esiintyvillä vasta-aineilla (9, 10). Potilaan syvä laskimotukos saattoikin johtua vasta-aineiden sijaan pitkästä immobilisaatiosta.

Lopuksi

Neurosyfiksien myöhäisvaikutukset ovat pitkälti palauttamattomia. Taudin diagnosointi on yksinkertaista (TAULUKKO 2), ja ajoissa aloitettu hoito on tehokas. Suomessa esiintyy edelleen yli 200 uutta syfilistapausta vuodes-

TAULUKKO 2. Neurosyfiliksen diagnostiikka aivo-selkäydinnesteestä.

Testi	Positiivinen tulos	Negatiivinen tulos
Li-KardAb	Viittaa vahvasti neurosyfilikseen. Testi sopii hoidon seurantaan.	Ei sulje pois tautia. Testi on positiivinen vain noin 25–50 %:ssa tapauksista.
Li-TPHA	Positiivinen tulos mahdollinen ilman neurosyfilistä, jos S-TPHA-arvo on hyvin suuri. Mittaa aina myös S-TPHA-arvo.	Neurosyfiliis epätodennäköinen.
Li-FTAAbs	Neurosyfiliis todennäköinen. Vääriä positiivisia tuloksia on raportoitu.	Käytännössä sulkee pois neurosyfiliksen.

Mikään neurosyfiliksen diagnostiikkaan käytettävistä kokeista ei ole täydellisen herkkä ja tarkka. Seulontaan käytetään seerumin *T. pallidum* -vasta-ainemittausta (S-TrpaAb). Neurosyfilisepäilyssä aivo-selkäydinnesteestä mitataan yleensä ainakin kardiolipiinivasta-ainepitoisuus (Li-KardAb) ja *Treponema pallidum* -hemagglutinaatiotestin (Li-TPHA) tulos. Tarvittaessa tehdään myös *T. pallidum*in antigeenien tai siihen tarttuvien vasta-ainesten osoitus immunofluoresenssin menetelmällä (Li-FTAAbs). Taulukkoa voi käyttää apuna positiivisten tai negatiivisten tulosten tulkinnassa (5, 12).

sa. Kliinikon on tärkeää muistaa tämän taudin mahdollisuus etenkin nuorilla potilailla, joilla on tuntemattomasta syystä aivoinfarkti yhdessä diffuusien neuropsykiatristen oireiden kanssa. Seulontaan käytetään nykyään ensisi-

jaisesti seerumin *T. pallidum* -vasta-ainetestiä (S-TrpaAb) (11). Suosittelemme syfiliksen testaamista epäselvissä neurologisissa taudinkuvissa. ■

EMIL YLIKALLIO, LT, neurologiaan erikoistuva lääkäri

TERTTU HEIKINHEIMO, LL, neurologian erikoislääkäri

EERO PEKKONEN, dosentti, neurologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

HYKS:n neurologian klinikka

VELI-JUKKA ANTTILA, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri

HYKS:n infektiosairauksien klinikka

MAARIT PALOMÄKI, LL, neuroradiologi, osastonlääkäri

HUS-Kuvantaminen

SIDONNAISUUDET

Emil Ylikallio: Ei sidonnaisuuksia

Terttu Heikinheimo-Connell: Luentopalkkio (Professio Finland Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Orion, Bayer, Abbvie)

Veli-Jukka Anttila: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Pfizer)

Maarit Palomäki: Ei sidonnaisuuksia

Eero Pekkonen: Asiantuntijapalkkio (Abbvie, Liikennevakuutuskeskus, Lääkevahinkopooli, NordicInfu Care), työsuhde (Potilasvakuutuskeskus), Luentopalkkio (Abbvie, Medtronic, Orion)

Summary

The many faces of neurosyphilis

Syphilis is an infectious disease caused by *Treponema pallidum*. We describe two patients with chronic syphilis causing neurosyphilis. The first had had several brain infarctions due to the presence of meningovascular syphilis. Second patient suffered from motor and psychiatric symptoms caused by syphilis. The symptoms of our patients were alleviated by antibiotic therapy. Recognition of the multifaceted symptom picture of syphilis is increasingly important, because the occurrence of the disease has increased in our country over the last few decades. An early enough treatment can prevent permanent disability of the patient.

KIRJALLISUUTTA

1. Harper KN, Zuckerman MK, Harper ML, Kingston JD, Armelagos GJ. The origin and antiquity of syphilis revisited: an appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. *Am J Phys Anthropol* 2011;146:99–133.
2. Reunala T, Hiltunen-Back E. Kupan ja tippurin muuttuva tartuntakirjo ja hoito. *Duodecim* 2002;118:1374–80.
3. Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992; 326:1060–9.
4. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990;113:872–81.
5. Uibu M, Pasternack R, Seppälä I, Hiltunen-Back E, Reunala T. Salakavala neurosyfilis. *Duodecim* 2006;122:3017–21.
6. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. *Int J Stroke* 2011;6:136–43.
7. Harris DE, Enterline DS, Tien RD. Neurosyphilis in patients with AIDS. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:215–21.
8. Burke JM, Schaberg DR. Neurosyphilis in the antibiotic era. *Neurology* 1985; 35:1368–71.
9. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287:1088–9.
10. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. *J R Soc Med* 2002; 95:336–42.
11. Sukupuolitaudit [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Sukupuolitautilaitien Vastustamisyhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 30.6.2010]. www.kaypahoito.fi.
12. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:1–21.