

Agnieszka Beata Serwin¹, Magnus Unemo²

LATE-STAGE PARENCHYMATOUS NEUROSYPHILIS PRESENTING AS GENERALEAL PARESIS OF INSANE, POLAND – CASE REPORT

KIŁA PÓŻNA MIĄSZOWA UKŁADU NERWOWEGO POD POSTACIĄ PORAŻENIA POSTĘPUJĄCEGO – OPIS PRZYPADKU

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²WHO Collaborating Centre for Gonorrhoea and other STIs, Department of Laboratory Medicine, Microbiology, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden

ABSTRACT

We describe a very rare case of late-stage parenchymatous neurosyphilis, presenting as general paresis of insane, diagnosed in a 44-year-old male truck driver. Probable place of exposition was Belarus. An appropriate clinical examination, laboratory diagnostics, and subsequent effective treatment and follow-up in accordance with evidence-based management guidelines are essential to avoid irreversible sequelae in these late-stage neurosyphilis patients. Increased awareness that rare cases of parenchymatous neurosyphilis still exist in the 21st century is crucial and this entity should still be considered in differential diagnosis in patients with neuropsychiatric symptoms such as memory or cognitive impairment.

Key words: *neurosyphilis, Treponema pallidum, general paresis of insane, Poland, diagnostics, treatment*

STRESZCZENIE

Przedstawiono rzadki przypadek kiły późnej mięszowej ośrodkowego układu nerwowego pod postacią porażenia postępującego u 44-letniego mężczyzny, zawodowego kierowcy. Do zakażenia prawdopodobnie doszło na Białorusi. W celu uniknięcia nieodwracalnych konsekwencji zakażenia u chorych z kiłą późną układu nerwowego istotne znaczenie ma przeprowadzanie wielospecjalistycznych badań, poprawna diagnostyka laboratoryjna, skuteczne leczenie oraz systematyczna kontrola po leczeniu, zgodnie z zaleceniami opracowanymi na podstawie dowodów medycznych. Podkreślono, że kiła późna mięszowa układu nerwowego, chociaż rzadka, wciąż istnieje w XXI wieku i powinna być brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej u osób z zaburzeniami neuro-psychiatrycznymi, takimi jak zaburzenia pamięci lub funkcji poznawczych.

Słowa kluczowe: *kiła układu nerwowego, Treponema pallidum, porażenie postępujące, Polska, diagnostyka, leczenie*

INTRODUCTION

Syphilis (lues) is a systemic infectious disease caused by *Treponema pallidum subspecies pallidum* (further referred to as *T. pallidum*) transmitted mainly through sexual intercourse. However, syphilis can also be acquired through vertical transmission from mother to fetus (1).

The invasion of the central nervous system (CNS) by *T. pallidum* occurs at any stage of infection and may result in meningitis, meningovascular neurosyphilis (early or late) or parenchymatous (late) neurosyphilis (general paresis of insane or tabes dorsalis) (1,2). Several of these clinical presentations of neurosyphilis may co-

WPROWADZENIE

Kiła (łac. *syphilis, lues*) jest układowym schorzeniem wywołanym przez krętek błady – *Treponema (T.) pallidum subspecies pallidum* (dalej zwanym *T. pallidum*), przenoszonym głównie drogą kontaktu seksualnego. Drugą co do częstości możliwą drogą infekcji jest przeniesienie jej drogą wertykalną z matki do płodu (1).

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) może ulec inwazji krętkiem na dowolnym etapie zakażenia. Kiła OUN może przebiegać po postacią kiły oponowej (ostrego kiłowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych), oponowo-naczyniowej (wczesnej lub późnej), kiły późnej (kiły mięszowej OUN – pod postacią poraże-

exist in the same patient (1). However, asymptomatic neurosyphilis is now also an entity under discussion (3). Only 5-10% of untreated syphilis patients develop late neurosyphilis, indicating that the host immune system is important in clearing cerebrospinal fluid (CSF) from *T. pallidum* (4). Late (parenchymatous) neurosyphilis is exceedingly rare in the 21st century in Europe (as well as globally) and, a search at Medline using the key words 'late neurosyphilis' found only nine cases and using 'parenchymatous syphilis' – only two cases published in the English language and reported from European settings in 2011-2015 (5-11).

We present a patient, in whom, in the synopsis of clinical manifestations, sexual history, laboratory tests and magnetic resonance imaging (MRI) results, late-stage parenchymatous neurosyphilis presenting as general paresis of insane was diagnosed. The latest internationally reported case of parenchymatous neurosyphilis in Poland was published in 2009 (12).

CASE DESCRIPTION

In September 2015, a 44-year-old male truck driver was admitted to the Department of Neurology, Regional Hospital, Białystok, Poland for general malaise, headache with nausea, progressive cognitive and memory impairment, and transient confusion lasting three years with aggravation the latest month. The following abnormalities were also identified in neurological and psychiatric examinations: hyperactive extensor plantar reflex (Babinski sign), left-side deviation of the tongue (indicative of hypoglossal nerve palsy), slow speech, mood changes and cognitive impairment. No meningismus was present. In MRI examination of brain, disseminated focal high signal intensity areas in frontal, parietal and temporal lobes, suggestive of inflammation and an asymmetric ventricular enlargement were identified (Fig.1). Lumbar puncture was performed and laboratory examinations of CSF revealed mild pleocytosis (six mononuclear cells/mm³) and elevated protein concentration (63 mg/dL). The culture of CSF in aerobic conditions was negative. Because screening serological test for syphilis (STS) gave positive result and was subsequently confirmed, i.e. both non-treponemal (VDRL) and treponemal (TPHA, FTA, FTA-ABS, TPI) serology tests were positive in serum and CSF (Table I), the patient was referred to the Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Białystok for further diagnostics and treatment.

nia postępującego i wiądu rdzenia) oraz kiły kilakowej (1,2). Przedmiotem dyskusji jest bezobjawowa kiła oun (3). Powyższe postaci kiły oun mogą ze sobą współistnieć (1). Uważa się, że do kiły późnej oun dochodzi u 5-10% nieleczonych pacjentów, co sugeruje duże znaczenie odpowiedzi immunologicznej gospodarza w usuwaniu *T. pallidum* z oun (4). Kiła mięszowa oun jest w XXI wieku w Europie bardzo rzadką jednostką chorobową. Wyszukując w bazie Medline w latach 2011-2015 przy pomocy słów kluczowych „late neurosyphilis” w piśmiennictwie anglojęzycznym odnaleziono dziewięć przypadków a przy pomocy „parenchymatous neurosyphilis” – dwa przypadki z ośrodków europejskich (5-11). Przedstawiamy przypadek pacjenta, u którego na podstawie obrazu klinicznego, danych wywiadu i wyników badań pracowniowych rozpoznano porażenie postępujące. Ostatni przypadek kiły mięszowej oun w Polsce opublikowano w piśmiennictwie anglojęzycznym w 2009 r. (12).

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna, lat 44, zawodowy kierowca, został przyjęty do Oddziału Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Białymstoku z powodu złego samopoczucia, bólów głowy z nudnościami, zaburzeń pamięci, okresowego splątania, które utrzymywały się od trzech lat a nasiliły w ciągu ostatniego miesiąca. Badaniem neurologicznym i psychiatrycznym stwierdzono ponadto obustronnie dodatni objaw Babińskiego, zbaczanie języka w lewo (sugerujące porażenie nerwu podjęzykowego), spowolniałą mowę, labilny nastrój oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Nie stwierdzono objawów oponowych. W badaniu rezonansowym oun (ang. magnetic resonance imaging - MRI) wykazano rozsiane zmiany o podwyższonym sygnale zlokalizowane w obrębie kory mózgowej okolic czołowych, ciemieniowych i skroniowych, sugerujące stan zapalny oraz niesymetryczny wodogłowiowo poszerzony układ komorowy (ryc. 1). W płynie mózgowo-rdzeniowym (p m-r) stwierdzono podwyższone stężenie białka (63 mg/dl) i nieznaczny cytozę (sześć komórek jednojądrowych w mm³). W posiewie p m-r nie uzyskano wzrostu bakterii w warunkach tlenowych. Ze względu na dodatni wynik przesiewowego odczynu serologicznego w kierunku kiły, następnie potwierdzonego oraz dodatnie wyniki odczynów serologicznych w p m-r (tab. 1) pacjenta przekazano do Kliniki Dermatologii i Wenerologii celem dalszej diagnostyki i leczenia.

Table 1. Laboratory results of the case of late-stage parenchymatous neurosyphilis presenting as general paresis of insane, Białystok, Poland

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta z kiłą późną miąższową układu nerwowego pod postacią porażenia postępującego, Białystok

	September 2015, Dpt. of Neurology	September 2015, Dpt. of Dermatology and Venereology	First follow-up visit November 2015, Dpt. of Dermatology and Venereology	Second follow-up visit February 2016, Dpt. of Dermatology and Venereology	Third follow-up visit March 2016, Dpt. of Dermatology and Venereology
STS serum*	VDRL: 1/32; FTA: 1/36,000; FTA-ABS: ++++; TPHA: 1/81,920; TPI: 100%	VDRL: 1/64; FTA: 1/12,000; FTA-ABS: ++++; TPHA: +++	VDRL: 1/32; FTA: 1/12,000; FTA-ABS: ++++	VDRL: 1/64; FTA: 1/12,000; FTA-ABS: ++++	VDRL: 1/32; FTA: 1/12,000; FTA-ABS: ++++; TPHA: 1/40,960
STS CSF*	VDRL: positive; FTA: 1/8,000; TPHA: 1/8,192; TPI: 100%				VDRL: negative; FTA: 1/2,600; TPHA: 1/4,096; TPI: 100%
CSF – general examination (abnormal findings)	Six mononuclear cells per μ L Protein concentration 63 mg/dL				Protein concentration 49.9 mg/dL

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory test (Biomed, Cracow, Poland); FTA: Fluorescent Treponemal Antibody test (Diagnostic and Research Centre for Sexually Transmitted Diseases, Białystok, Poland); FTA-ABS: Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption test (Diagnostic and Research Centre for Sexually Transmitted Diseases, Białystok, Poland); TPHA: *Treponema pallidum* hemagglutination test (Plasmatec, Bridport, UK (1st examination) and Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France (1st examination at the Department of Dermatology and Venereology and follow-up); TPI: *Treponema pallidum* immobilization test (Diagnostic and Research Centre for Sexually Transmitted Diseases, Białystok, Poland); CSF: Cerebrospinal fluid

*Serum and CSF specimens were examined at the same time, in the same laboratory and using the same reagents

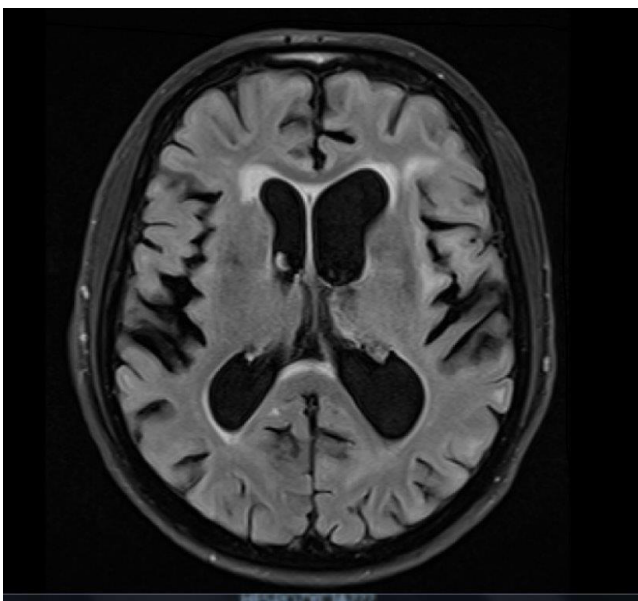


Figure 1 An asymmetrical enlargement of ventricles
Rycina 1 Aymetryczne poszerzenie układu komorowego

Podczas pobytu w Klinice wykonano wielospecjalistyczne konsultacje. W badaniu neurologicznym potwierdzono wyżej wymienione odchylenia, w badaniu okulistycznym stwierdzono zanik naczyńkówkowo-siatkówkowy w oku prawym. Nie stwierdzono odchyień w badaniu kardiologicznym, otolaryngologicznym ani dermatologicznym. Wykluczono inne zakażenia przenoszone drogą płciową: HIV-1 i HIV-2, rzeżączkę, rzeżystkowicę i zakażenie *Chlamydia trachomatis*. Wyniki badań laboratoryjnych oceniających morfologię krwi, funkcję wątroby i nerek były w normie. Wykluczono zakażenie *Borrelia burgdorferi*.

Pacjent był dotąd zdrowy. Był żonaty od 16 lat. Podał jeden stały związek przedmałżeński oraz przygodny kontakt seksualny bez zabezpieczenia z kobietą na Białorusi przed 13 laty. Kontaktom homoseksualnym przeczył. Nigdy nie zauważył wcześniej zmian w obrębie narządów moczowo-płciowych ani zmian skórnych.

U żony pacjenta wyniki odczynów serologicznych wypadły ujemnie, pozostałych dwóch kontaktów nie udało się zbadać.

Multidisciplinary consultations confirmed the neurological symptoms mentioned above and additionally found an angio-retinal atrophy in right eye, but no cardiovascular system involvement, oto-laryngological or dermato-venereological abnormalities were revealed. Repeated syphilis serology confirmed the positive non-treponemal and treponemal tests (Tab. 1). HIV, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* and Lyme borreliosis laboratory tests were negative. Additional examinations and laboratory results assessing blood morphology, lungs, liver, and kidney function were normal.

The patient had been healthy recent years and he could not recall any anogenital lesions or cutaneous exanthema in the past. He had been married for 16 years, had only one premarital sexual relationship, but had had one casual unprotected female sexual contact in Belarus 13 years ago. He denied homosexual contacts. His wife was negative in all syphilis serology tests. Both earlier sexual contacts were unavailable for testing.

In the synopsis of clinical findings, history of the patient and results from multidisciplinary consultations, syphilis serology tests, and CNS MRI findings, he was diagnosed with late-stage parenchymatous neurosyphilis presenting as general paresis of insane.

Due to lack of first-line therapy (benzylpenicillin), second-line treatment was initiated, i.e., ceftriaxone 2 g intravenously daily for 14 days (3), preceded by prednisone orally (0.5 mg/kg daily) for three days, then tapered during ceftriaxone therapy (1, 3). However, despite this preventive measure, the patient got fever (up to 39°C) after the first ceftriaxone injection, but no seizures were observed. An antipyretic was administered. On seventh day of therapy, immediately after the ceftriaxone injection, the patient got a substantial decline in blood pressure and fainted. The treatment was then promptly changed to doxycycline 200 mg twice daily for 28 days.

The patients presents to scheduled follow-up visits (Table I). During second hospitalization in March 2016, a repeated CSF examination was performed and revealed normal pleocytosis, a negativisation of the VDRL test, and a slight decline in the treponemal test titre in CSF. A one-step dilution decline in non-treponemal test titre was observed in patient's serum. On neurological examination, an absence of Babinski sign was noticed, however, a lateral deviation of the tongue and slow speech persisted. Ophthalmological examination gave the same results as previously. Cognitive and memory impairment as well as headaches also remained but in diminished intensity. On last follow-up examination (June 2016) titres of both non-treponemal and treponemal tests results in patient's serum are stable, next follow-up visit is

Na podstawie całości obrazu klinicznego, wyników badań konsultacyjnych, obrazu MRI oraz wyników odczynów serologicznych w kierunku kiły w surowicy i p m-r postawiono rozpoznanie kiły późnej mięszkowej o pod postacią porażenia postępującego (łac. *paralysis progressiva*).

Ze względu na brak penicyliny krystalicznej zdecydowano o włączeniu leczenia drugiego rzutu – ceftriaksonu w dawce 2,0 g dożylnie, zgodnie z Zaleceniami Europejskimi (3). Ze względu na możliwe ryzyko wystąpienia groźnych objawów reakcji Jarisch-Herxhermera (w tym drgawek) podanie ceftriaksonu poprzedzono podaniem prednizonu w dawce 40 mg/d doustnie (0,5 mg/kg) przez trzy dni a następnie dawkę obniżano w trakcie antybiotykoterapii (1,3). Mimo to, po pierwszej iniekcji ceftriaksonu pacjent zgorączkował do 39 stopni Celsjusza, drgawek nie obserwowano, podano domięśniowo pyralginę. Bezpośrednio po siódmej iniekcji doszło do znacznego spadku ciśnienia tętniczego, pacjent zemdlął. Podjęto decyzję o zmianie leczenia na doksycyklinę w dawce 2x200 mg na dobę, którą w warunkach szpitalnych podawano dożylnie a pacjent kontynuował terapię w warunkach ambulatoryjnych doustnie – łącznie 28 dni.

Pacjent zgłasza się regularnie do wyznaczonych kontroli (tab. 1). Podczas ponownej hospitalizacji (marzec 2016) pobrano do zbadania p m-r, w którym wykazano negatywizację odczynu VDRL, obniżenie cytozy i stężenia białka. Miano odczynów krętkowych w p m-r oraz niekrętkowych w surowicy uległo obniżeniu o jedno rozcieńczenie. W badaniu neurologicznym stwierdzono brak odruchu Babińskiego, pozostało zbaczanie języka i spowolniła mowa. Badanie okulistyczne wypadło jak poprzednie, pozostały również zaburzenia funkcji poznawczych i okresowe bóle głowy. W ostatnim badaniu kontrolnym (czerwiec 2016) miana odczynów klasycznych i krętkowych w surowicy pozostawały na tym samym poziomie jak w badaniu poprzednim (marzec 2016). Kolejne badanie kontrolne wyznaczono na wrzesień 2016 r. (rok po rozpoznaniu kiły). Pacjent subiektywnie czuje się lepiej, odczuwa bóle głowy, do zawodu nie wrócił.

DYSKUSJA

Zapadalność na kiłę nabytą w krajach Unii Europejskiej i Europejskiej Strefy Ekonomicznej w 2014 r. wynosiła 5,1 przypadków na 100 000 ludności, u mężczyzn zakażenia było wykrywane 6-krotnie częściej niż u kobiet i tylko u mężczyzn odnotowano wzrostowy trend zachorowań od 2010 r. (13). W Polsce zapadalność na kiłę nabytą w 2014 r. wynosiła 3,0 przypadki na 100 000. Zakażenie wśród mężczyzn było stwierdzone około 5-krotnie częściej niż u kobiet. Współczynnik zapadalności wahał się w latach 2000-

scheduled on September 2016 (one year after syphilis diagnosis). The patient was unable to be back to work.

DISCUSSION

The incidence of acquired syphilis in European Union/European Economic Area in 2014 was 5.1 cases per 100,000 inhabitants (13). The disease was diagnosed six times more frequently in men than in women and the increase in incidence since 2010 was noticed only in men (13). In Poland the incidence of acquired syphilis was 3.0 per 100,000 inhabitants and the male to female ratio was about five. The incidence fluctuated from 2.4 to 3.5 per 100,000 inhabitants in 2010 to 2014, without any clear trend (13).

General paresis of insane, together with tabes dorsalis, represents one of the clinical forms of late parenchymatous neurosyphilis. It develops, at least, 10-15 years after infection and results from the direct invasion of central nervous system by *T. pallidum*. The principal signs and symptoms result from encephalitis and parenchymal involvement with glial reaction and subsequent cerebral atrophy, mainly in frontal lobes (1). Early symptoms are usually non-characteristic: concentration problems, headaches, apathy, and mood changes. Neuropsychiatric symptoms, especially memory and cognitive impairment, are typical for full-blown general paresis of insane. Delusions, confabulations, confusions, depression and euphoria can also be seen. The symptoms of late neurosyphilis can mimic bi-polar disorder, Wernicke-Kosakoff syndrome, early-stage herpetic encephalitis, Parkinson disease, Alzheimer's disease or depression (5,6,9,11,14). Headaches, cognitive and memory impairment were the dominating and principal manifestations of the neurosyphilis in the present patient. Argyll Robertson pupils (pupils that accommodate to position but not to light), slow speech, dysarthria, hyperreflexes, optic nerve atrophy are most frequently described symptoms of general paresis. Quite frequently, however, pupils react normally in patients with general paresis, as was observed in the present case (1). He had very slow speech and positive bilateral Babinski sign that became absent on control examination.

A CSF examination is pivotal for appropriate diagnosis of neurosyphilis. The protein concentration, number of mononuclear cells per μL , as well as non-treponemal (preferably VDRL test) and treponemal tests (e.g. TPHA, FTA, FTA-ABS, TPI) should be assessed (3). Protein concentration and number of mononuclear cells can be normal or only slightly elevated in patients with parenchymatous neurosyphilis, which was also observed in the present patient (3). Despite that the VDRL test is positive in CSF in only approximately

2014 od 2,4 do 3,5 na 100 000 i nie miał jednoznacznego trendu (13).

Porażenie postępujące jest obok wiału rdzenia (łac. *tabes dorsalis*) jedną z postaci klinicznych kiły miąższowej późnej oun. Rozwija się po, co najmniej, 10 - 15 latach od zakażenia i wynika z bezpośredniej inwazji *T. pallidum* w oun. Istotą schorzenia jest kiłowe zapalenie mózgu i opon miękkich z odczynem glejowym i zanikami kory głównie przedniej części mózgu (1). Wczesne objawy są zwykle niecharakterystyczne (trudności w skupianiu uwagi, bóle głowy, przygnębienie, drażliwość). W rozwiniętym porażeniu postępującym dominują objawy neuro-psychiatryczne a szczególnie zaburzenia pamięci i funkcji poznawczych. Mogą wystąpić urojenia, konfabulacje, splątanie, depresja i euforia oraz napady padaczkowe. U nieleczonych pacjentów dochodzi do postępującego otępienia (1). Opisywani pacjenci z kiłą późną oun imitowali objawy choroby dwubiegunowej, zespołu Wernicke-Kosakowa, wczesne stadium opryszczkowego zapalenia mózgu, choroby Parkinsona, choroby Alzheimera lub depresji (5,6,9,11,14). U prezentowanego pacjenta dominowały bóle głowy, zaburzenia pamięci i funkcji poznawczych. Wśród objawów przedmiotowych najczęściej wymieniane są źrenice Argylla Robertsona (źrenice reagujące na nastawienie, nie reagujące na światło), spowolniała, często dysartyczna mowa, wzmożenie odruchów głębokich, zanik nerwu wzrokowego. Nierzadkie są jednak przypadki porażenia postępującego, w których źrenice reagują prawidłowo, podobnie jak u prezentowanego pacjenta (1). Chory miał zaburzenia funkcji poznawczych, upośledzoną pamięć, wyraźnie spowolniałą mowę, objaw zbaczania języka i dodatni objaw Babińskiego, który ustąpił po leczeniu. Badanie p m-r ma kluczowe znaczenie dla rozpoznania kiły oun. W płynie należy oznaczyć stężenie białka i liczbę komórek jednojądrowych w milimetrze sześciennym oraz wykonać odczyn klasyczne (najlepiej VDRL) i krętkowe (TPHA, FTA, FTA-ABS, TPI) (3). Stężenie białka i liczba komórek jednojądrowych mogą być prawidłowe lub nieznacznie podwyższone, szczególnie w kile późnej oun, co obserwowano u pacjenta (3). O ile odczyn VDRL w p m-r wypada dodatnio tylko u około jednej trzeciej pacjentów z kiłą oun to jest on, przy braku znaczącej ilości krwi, samodzielnym laboratoryjnym kryterium diagnostycznym kiły oun ze względu na dużą swoistość. Ujemne wyniki odczynów krętkowych w p m-r z dużym prawdopodobieństwem wykluczają kiłę oun. Miano odczynu TPHA w p-m-r powyżej 1:320 powinno sugerować kiłę oun (18). Podobnie jak inni autorzy obserwowaliśmy u prezentowanego pacjenta bardzo wysokie miano odczynów krętkowych w surowicy i p m-r u chorego, co jest charakterystyczne dla kiły późnej oun (1,5).

one third of neurosyphilis patients it can serve, in the absence of substantial blood contamination, as a single laboratory criterion for neurosyphilis diagnosis due to its high specificity. Furthermore, neurosyphilis can in practice be excluded if the treponemal tests in CSF are negative. TPHA test titre in CSF above 1:320 can be considered supportive for diagnosis of neurosyphilis (18). Very high titres of serological test for syphilis in serum and in CSF are typically seen in late neurosyphilis, which was also observed in the present patient (1,5).

The value of MRI examination in neurosyphilis is debated. It has been estimated that that two-thirds of neurosyphilis patients have no changes on MRI or have non-specific changes, such as mild-to-moderate cerebral atrophy (15). In a literature review covering the years 1995-2012 and including patients with neurosyphilis, the following MRI changes were most frequently reported: atrophy, foci of cerebral infarction and oedema, white matter lesions, hypo- or hyperintensity and ventricular enlargement, which was also observed in the present case (15).

The first-line treatment of neurosyphilis is benzylpenicillin 18–24 million units intravenously daily, as 3–4 million units every four hours, during 10–14 days, and the second-line therapy is ceftriaxone 1–2 g intravenously daily during 10–14 days, which also appropriately penetrates to CSF, according to the current European guideline (3,16). Due to lack of benzylpenicillin, the present patient was initially administered ceftriaxone. Because of an unexpected sudden adverse effect of the treatment, doxycycline replaced ceftriaxone for treatment after seven days. Doxycycline has also adequate penetration to CSF, can be effective as an alternative therapy regimen in both early and late-stage syphilis, is recommended as an alternative treatment regimen for neurosyphilis in the current UK and German national guidelines on the management of syphilis, and was also recommended as an alternative neurosyphilis treatment in the '2008 European guideline on the management of syphilis' (17-20). Based on the follow up (clinical examination and laboratory test results), it can be concluded that the treatment of the present case was effective.

The Jarisch-Herxheimer reaction is an exacerbation of the symptoms of the disease within the first 24 hours after initiating antibiotic therapy, usually seen in spirochetal disorders (1,21). It manifests with fever, headache, muscle pain, lymphadenopathy, exacerbation of skin lesions, and leukocytosis. The reaction, usually self-resolved, is frequently seen in patients with early symptomatic syphilis. It is rare in patients with latent early syphilis, however, can be seen in as many as 53-95% of patients with general paresis of insane (1). Seizures, psychosis, hallucinations and meningismus

Wartość badania MRI oun w kile oun jest przedmiotem dyskusji. Ocenia się, że dwie trzecie chorych z kiłą oun ma prawidłowy obraz MRI lub występują zmiany nieswoiste, jak umiarkowane zaniki mózgu (15). W przeglądzie piśmiennictwa z lat 1995-2012 dotyczącego obrazu MRI centralnego układu nerwowego pacjentów z kiłą oun opisywane najczęściej były: zanik kory, ogniska udarów, obrzęk, zmiany w istocie białej, ogniska o podwyższonym lub obniżonym sygnale oraz poszerzenie układu komorowego – co obserwowano u prezentowanego pacjenta (15).

W leczeniu kiły oun lekiem z wyboru jest dożylnie podawana penicylina benzyłowa (krystaliczna) w dawce 24 milionów jednostek na dobę w sześciu dawkach podzielonych przez 10-14 dni. Ze względu na brak tego preparatu włączono do leczenia ceftriakson dożylnie - lek drugiego rzutu według najnowszych Zaleceń Europejskich, który również penetruje do p m-r (3,16). Ze względu na reakcję pacjenta po siódmej iniekcji do leczenia włączono doksycylinę, która również penetruje dobrze do p m-r, była wymieniana w poprzedniej wersji Zaleceń Europejskich z 2008 r. jako leczenie alternatywne i jest nadal obecna w aktualnych zaleceniach brytyjskich i niemieckich (17-20). Ocena kliniczna oraz dotychczasowe wyniki badań laboratoryjnych pacjenta po leczeniu wskazują, że terapia doksycyliną była skuteczna.

Reakcja Jarischa-Herxheimera jest to zaostrzenie objawów chorobowych w pierwszej dobie leczenia ze wzrostem temperatury, bólem głowy i mięśni, obrzękiem węzłów chłonnych, zaostrzeniem osutki, często leukocytozą obserwowany jest przede wszystkim w krętkowicach (1,21). Zespół ten, z reguły ustępujący samoistnie, obserwowany jest często przede wszystkim u chorych z kiłą wczesną objawową, w kile wczesnej utajonej występuje rzadko, ale obserwuje się go także aż u 53-95% chorych z paraliżem postępującym (1). U osób z kiłą oun, a szczególnie - z porażeniem postępującym, mogą wystąpić, między innymi, drgawki, psychozy, halucynacje i dodatnie odczyny oponowe (1, 21). Dokładna patogeneza reakcji nie jest poznana. Sugeruje się, że makrofagi fagocytujące krętki uwalniają duże ilości antygenów lipoproteinowych bakterii (Tp47, Tp15, Tp17), które są silnie immunogenne oraz stymulują produkcję interleukin (IL) prozapalnych – TNF-a, IL-6, IL-8 (1,21). Aby zapobiec groźnym objawom reakcji (drgawkom u pacjentów z kiłą oun, przedwczesnej akcji porodowej u ciężarnych z kiłą, pęknięciu tętniaka aorty u chorych z kiłą sercowo-naczyniową) należy przed rozpoczęciem leczenia przeciwkrętkowego podać prednizon (1,3,21). U prezentowanego pacjenta prednizon nie zapobiegł reakcji gorączkowej ale być może zapobiegł drgawkom.

W kontroli pacjentów po leczeniu kiły oun obok badania neurologicznego i psychiatrycznego kluczowe

can be, among others, observed during this reaction in patients with neurosyphilis (1,21). The exact causes of the reaction remain unclear. It has been suggested that during phagocytosis strongly immunogenic treponemal lipoproteins (Tp47, Tp17, Tp15) are released that result in an increased production of pro-inflammatory and pyretic cytokines such as TNF- α , IL-6, IL-8 (1,21). In order to prevent potentially dangerous complications of reaction (e.g. seizures in patients with neurosyphilis, precipitation of preterm labour in pregnant females with syphilis or disruption of aortic aneurism in those with cardiovascular syphilis) it is recommended to administer systemic prednisolone prior to starting antitreponemal therapy (1,3,21). In present case, prednisolone did not prevent febrile reaction but might have prevented severe neurological symptoms e.g. seizures.

A control examination of CSF along with neurological and psychiatric assessment is crucial in follow-up of patient with neurosyphilis. The normalization of pleocytosis can serve as a proof of successful treatment, which was observed in the present patient. Additionally, a negativisation of the VDRL test result in CSF was of importance.

CONCLUSIONS

Late (parenchymatous) neurosyphilis is mainly considered as a medical curiosity in current time, at least in developed countries. However, the present case of late parenchymatous neurosyphilis emphasizes, taking also into consideration the latest studies (22), that in diagnosing patients with sudden or progressive cognitive or memory impairment but also other neuropsychiatric symptoms, especially in young adults, serological tests for syphilis should be considered. In the present patient, the signs and symptoms of late parenchymatous syphilis clearly developed because the infection was not diagnosed and, consequently, not treated at earlier stage. In Białystok region, similarly as in entire Poland, the number of serological tests for syphilis has been constantly reduced in recent years, which might result in an increased incidence of late syphilis cases (23,24). As shown in the present case, also late parenchymatous neurosyphilis still exists. The present case additionally stresses the importance of having first-line therapy (benzylpenicillin) available, but also that doxycycline orally can be a treatment option in special situations.

REFERENCES

1. Chodyncka B, Serwin AB, Klepacki A. [Kiła]. In: Mroczkowi TF, ed. [Choroby przenoszone drogą płciową]. 3rd ed. Lublin: 2012:149-201. In Polish.

znaczenie ma badanie płynu m-r, które powinno być wykonane po sześciu tygodniach do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia (3). Po skutecznej terapii oczekuje się normalizacji pleocytozy, co obserwowano u prezentowanego chorego. Istotna była również negatywność odczynu VDRL w p m-r.

WNIOSKI

Porażenie postępujące powinno być obecnie zapomnianym schorzeniem przynajmniej w krajach rozwiniętych. Prezentowany przypadek, także w świetle danych najnowszego piśmiennictwa (22), dowodzi, że u pacjentów, szczególnie u osób młodych, z nagłym lub postępującym pogorszeniem pamięci lub funkcji poznawczych ale także innymi objawami neurologiczno-psychiatrycznymi, badania serologiczne w kierunku kiły powinny stanowić część diagnostyki. U prezentowanego pacjenta doszło do rozwoju porażenia postępującego ze względu na niezdiagnozowanie i nieleczenie zakażenia krętkiem bladym we wczesnym stadium. Kiła późna mięszowa oun jest wciąż schorzeniem aktualnym a biorąc pod uwagę fakt, że liczba profilaktycznych badań w kierunku kiły w regionie białostockim, podobnie jak w Polsce stale zmniejsza się, liczba przypadków kiły późnej może wzrastać (23,24). Prezentowany przypadek dowodzi, że bardzo ważna jest stała dostępność do leczenia z wyboru – penicyliny benzylowej ale także, że doksycyklina może być skuteczną alternatywą w leczeniu kiły oun w szczególnych sytuacjach.

2. Lukehart SA, Hook III EW, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988;109:855-62.
3. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1581-93. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1248.
4. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. *J Chronic Dis* 1955;2:311-44.
5. Jantzen SU, Ferrera S, Langebner T, et al. Late-stage neurosyphilis presenting with severe neuropsychiatric deficits: diagnosis, therapy, and course of three patients. *J Neurology* 2012;259:720-8.
6. McAuley J, Hughes G. Neurosyphilis presenting as parkinsonism. *BMJ Case Rep* 2015 Sep 28; doi:10.1136/ber-2015-210277

7. Pesaresi I, Sabato M, Doria R, et al. Susceptibility-weighted imaging in parenchymal neurosyphilis: identification of a new MRI finding. *Sex Transm Infect* 2015;91:489-92.
8. Pandey S. Magnetic resonance imaging of the spinal cord in a man with tabes dorsalis. *J Spinal Cord Med*. 2011;34:609-11.
9. Güler E, Leyhe T. A late form of neurosyphilis manifesting with psychotic symptoms in old age and good response to ceftriaxone therapy. *Int Psychogeriatr* 2011;23:666-9.
10. Gaud S, Saivee M, Muresan M, et al. [Left mesiotemporal lesions and anterograde memory impairment: a case of neurosyphilis]. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:833-6. In French.
11. Rodrigues RP, Correia N, Lopes AV. Neurosyphilis with optical involvement in an immunocompetent patient: a case report. *Int Med Case Rep J* 2012;5:5-11.
12. Grygorczuk S, Pancewicz SA, Moniuszko A, et al. [General paresis in course of previously undiagnosed central nervous system syphilis-case report]. *Przegl Epidemiol* 2009;69:403-7. In Polish.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Syphilis. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [cited 2016-07-10]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Syphilis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx> <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/syphilis/pages/annual-epidemiological-report.aspx#sthash.pr97tYc1.dpuf>
14. Barbosa IG, Vale TC, de Macedo DL, et al. Neurosyphilis presenting as mania. *Bipolar Disorders* 2012;14:309-12.
15. Czarnowska-Cubala M, Wiglusz MS, Cubala WJ, et al. MR findings in neurosyphilis – a literature review with focus on a practical approach to neuroimaging. *Psychiatr Danub* 2013;25 (Suppl.2):153-7.
16. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect* 2003;79:415-6.
17. Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:347-8.
18. French P, Gomberg M, Janier M, et al. IUSTI: 2008 European guideline on the management of syphilis. *INT J STD AIDS* 2009;20:300-9.
19. Schöfer H, Weberschock T, Bräuninger W, et al. S2k guideline* „Diagnosis and therapy of syphilis” – short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:472-80.
20. Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 2016;27:421-46.
21. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra KC, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited. *Travel Med Infect Dis* 2013;11:231-7.
22. Drago F, Merlo G, Ciccarese G, et al. Changes in neurosyphilis presentation: a survey on 286 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Jun 15. doi: 10.1111/jdv.13753. [Epub ahead of print].
23. Jakubowski A, Soszka-Jakubowska M, Serwin AB, et al. [The value of prophylactic serological tests for syphilis in the region of Bialystok in years 1994-2004 (before and after the introducing the health care system reform in Poland)]. *Przegl Epidemiol* 2006;60 Suppl 1:51-7. In Polish.
24. Majewski S, Rudnicka I. [Sexually transmitted diseases in Poland in 2010]. *Przegl Epidemiol* 2012;66:453-8. In Polish.

Received: 22.09.2016

Accepted for publication: 29.10.2016

Otrzymano: 22.09.2016 r.

Zaakceptowano do publikacji: 29.10.2016 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Agnieszka B. Serwin MD, PhD

Department of Dermatology and Venereology

Medical University of Bialystok,

14, Zurawia St

15-540 Bialystok, Poland

e-mail: agabser@umb.edu.pl

phone: +48 85 7409559

fax: +48 85 7409406