

## GİRİŞ

Sifiliz, treponema pallidum adlı spiroket aracılı oluşan, kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. En sık cinsel yolla, enfekte kan ve kan ürünleri ile bulaşır. Görülme sıklığı, penisilin keşfinden sonra azalmakla birlikte; AIDS'in yaygınlaşması ile yeniden gündeme gelmiştir. ABD'de yüz binde 16.8-100 arasında görüldüğü bildirilmektedir. 15-34 yaş arasında pik yapar. Primer, sekonder ve tersiyer evreler şeklinde seyreder. Tedavi edilmeyen vakaların %30'unda santral sinir sistemi, kalp ve diğer iç organları tutar.<sup>1-4</sup>

## OLGU

61 yaşında, sağ elini kullanan erkek hasta, bacaklarda güçsüzlük yakınması ile başvurdu. Şikâyetinin akut başladığı, yarım saat içerisinde ilerleyerek, yürüyemez duruma geldiği öğrenildi. Kollarda güçsüzlük, kol ve bacaklarda karıncalanma, uyuşma, sırt ve bel ağrısı tariflemeyen olgunun, semptom öncesi enfeksiyon, travma ve aşılama öyküsü yoktu. 1 yıldır unutkanlık ve idrar inkontinansı başlayan hastada, yatışından sonra ilerleyen saatlerde idrar ve gaita retansiyonu gelişti.

Özgeçmişinde; hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), retinal arter oklüzyonuna bağlı sol gözde görme kaybı (üç yıl önce), yirmi yıl önce geçirilmiş peniste ağrısız deri lezyonu öyküsü vardı. Sigara (günde 2 paket/54 yıl), antihipertansif, bronkodilatör ilaçlar kullanmaktaydı. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; solunum sesleri kabalaşmış, yaygın ronküsleri mevcuttu. EKG'si normaldi. TA: 220/120 mmHg, nabızı 94/dk. ritmikti.

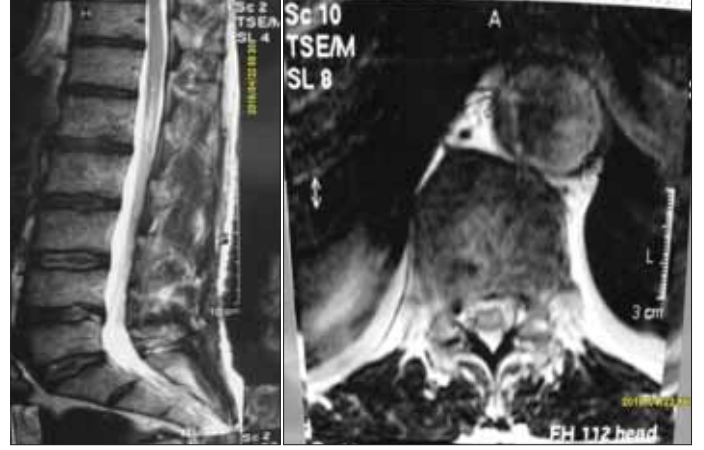
Nörolojik muayenesinde; meningeal irritasyon bulgusu yoktu, şuur açık, oryante, koopere, konuşma ve anlama tamdı. Mini Mental Durum Değerlendirmesi test (MMSE) skoru 22/30 olup; erken evre bir demans sendromunu düşündürdü. Pupiller izokorik, direkt ışık refleksi sol gözde

midriatik, sağ gözde ise miyotik yanıtıydı. İndirekt ışık refleksi bilateral miyotikti (Marcus Gunn pupili). Fundus muayenesinde; sol gözde papilla soluk ve arterler inceydi (3 yıl önceki iskemik optik tromboza bağlı). Diğer kranial sinir sistemi muayeneleri normaldi. Motor sistem muayenesinde; sol nazolabial sulkus silikti (sekel) ve sol üst ekstremitede global hafif parezi mevcuttu. Sağ üst ekstremitede global kuvvet tam, alt ekstremitelerde ise global kuvvet 3/5 olup; kas tonusu üstte normotonik, altta hipotonikti. Derin tendon refleksleri, üst ekstremitelerde +++/+++ , alt ekstremitelerde patella refleksi +/+, aşıl refleksi alınmıyordu. Karın cildi refleksi alınmayan hastanın, taban cildi refleksi bilateral cevapsızdı. Palmomentel refleks +/+ idi. Duyu muayenesinde, T9 dermatomu seviyesi altında hiperestezi ve anal bölgede eğer tarzında hipoestezi mevcuttu. Alt ekstremitelerde vibrasyon ve pozisyon duyusu bozuktu. Serebellar sistem muayenesi üstte normaldi, altta paraparezi nedeniyle değerlendirilemedi. Gaita ve idrar retansiyonu vardı.

Akut paraparezinin strüktürel ve nonstrüktürel nedenlerini ayırt etmek için çekilen kontrastlı dorso-lomber MRG sonucunda, D11-12-L1 vertebralar arasında uzanan, distal medulla ve konusu tutan T1 ağırlıklı sekansta izointens (Şekil 1), T2 ağırlıklı sekansta sagittal ve aksiyal kesitlerde hiperintens lezyon vardı (Şekil 2, 3). Torakoabdominal BT'de ise, arkus aorta düzeyinden itibaren, inen aorta dilate olup; intimal kalınlaşma ve düzensizlikler, ayrıca plevral ve perikardial effüzyon izlendi (Şekil 4, 5). Karotis vertebral arter doppler USG'de belirgin bir patolojiye rastlanmadı. Kranial BT'de, bilateral sentrum semiovale, kaudoputaminal, talamik bölgelerde multiple lakünler ve kranial MRG'de bilateral sentrum semiovale, kaudoputaminal talamik bölgelerde, ponsta T1 ağırlıklı sekansta hipointens, T2 ağırlıklı sekanlarda hiperintens lakünler ve serebellumda iskemik alanlar, hafif düzeyde serebral atrofi ve ventriküler dilatasyon mevcuttu (Şekil 6, 7, 8). EEG incelemesinde, sağ fronto-sentro-parietal bölgede, hafif organizasyon bozukluğu mevcuttu.



Şekil 1. Dorsolomber MRI T1 ağırlıklı sekansta izointens



Şekil 2, 3. Dorsolomber MRI T2 ağırlıklı sekanslarda sagittal ve aksiyal kesitlerde hiperintens lezyon

Transvers miyelit düşünülen olgunun ayırıcı tanı amaçlı yapılan BOS incelemesinde, hücre (-), pandy (+), protein yüksek (65.3 mg/dL), glukoz (95 mg/dL) eş zamanlı kan glukozu (186.5 mg/dL), klor, sodyum, potasyum değerleri normaldi. Oligoklonal bant gözlenmedi. BOS sitolojisinde atipik hücre yoktu ve kültürde üreme olmadı. BOS'da VDRL testi anlamlı pozitif. BOS immunglobulin G elektroforezinde albumin konsantrasyonu: 101 mg/dL, IgG konsantrasyonu 18 mg/dL bulundu. Bir hafta sonra tekrarlanan BOS incelemesinde protein yüksekliği, VDRL (1/2 titrede) ve TPHA testinin pozitifliği dışında değerler normaldi.

Laboratuar tetkiklerinden, açlık kan şekeri hafif yüksek (153 mg/dL), üre (170 mg/dL), BUN (79 mg/dL), kreatinin (5.7 mg/dL), ürik asit (7.9 mg/dL), sedimentasyon (78 mm/saat) ve CRP (48.2 mg/L),

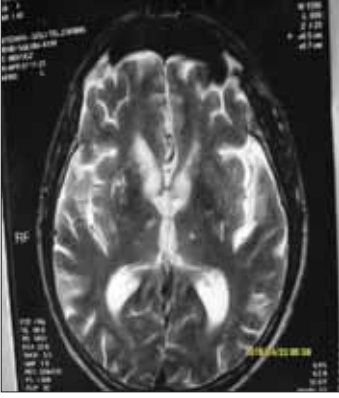
LDH (577 U/L), CK (1355 U/L), Fosfor (5.29 mg/dL) değerleri yüksekti. Hb (9.11 g/dL), RBC (3.27 uL), HCT (%27), PLT (160 uL), Ca (7 mg/dL) değerleri düşük olup, hipertansiyona sekonder hafif kronik renal yetmezliği olan hastanın anemisi bu nedene bağlandı. WBC, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, vaskülit testleri [Anti trombin III %114.3, Protein-C %138, Protein-S %130, Homosistein 14 umol/L, Antikardiolipin IgG 5.06, Antikardiolipin IgM 4.07, Anti SSA 2.23, Anti SSB 5.5, Anti SM 0.48, ANA (-), Anti ds DNA 9.7, C-ANCA (-), PANCA (-), MPO ANCA 2.42, PR3 ANCA 2.6], karaciğer enzimleri normaldi. Anti HBs pozitif olup, Hbs Ag ve anti HIV negatifti. İki kez tekrarlanan serum VDRL testi (1/16 titre) ve TPHA testi pozitif bulundu. Üre, BUN, kreatinin, fosfor yüksekliği, hemoglobün ve kalsiyum düşüklüğü nedeni ile yapılan batın USG'de, her iki böbrekte ekojenite artışı kronik renal



Şekil 4. Arkus aorta ve desenden aortada dilatasyon intimal düzensizlik ve kalınlaşma



Şekil 5. Plevral ve perikardial effüzyon



**Şekil 6.** Kranial MR'da T1 ağırlıklı sekansda bilaterale sentrum semiovale, kaudoputaminal, talamik bölgelerde hipointens T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens laküner



**Şekil 7.** Ponsta T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünüm



**Şekil 8.** Serebellumda T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar

yetmezliği düşündürdü. Kan transfüzyonu ve sıvı replasmanı yapılarak renal fonksiyonlar takip edildi ve hospitalizasyon sırasında diyaliz endikasyonu olmadı. Nörosifiliz tanısı alan olguya 1 gr/gün metilprednisolon (7 gün süreyle), 21 gün uygulanması planlanan 4x6 milyon ünite kristalize penisilin, hipertansiyon, hiperglisemi, KOAH ve akut pnömoniye yönelik tedavi başlandı. Tedavinin ikinci gününde, alt ekstremitelerde kuvvet 3/5'ten 4/5'e yükseldi. İdrar ve gaita retansiyonunda değişiklik olmadı. Steroid tedavisinin 4. gününde uygulanan hiperakut dönem EMG'de, altta motor liflerde hakim, akut-subakut dönem, bir polinöropati sendromu saptandı. Hastanın kaybedilmesi sebebiyle testin kontrolü yapılamadı. Tekrarlanan CRP düzeyi, normal değerlere düşmekle birlikte, kan tablosundaki diğer değerlerde bir değişiklik olmadı.

Sonuç olarak, nörosifilizin nörolojik semptomlarından gaita retansiyonu düzelen ve paraparezi kısmen gerileyen hasta, eklenen sistemik komplikasyonlar sonucu yatışının 18. günü kaybedildi.

## TARTIŞMA

Nörosifiliz, menenjit ve meningovasküler sifiliz gibi erken klinik sendromlar ve bir vasküler sifiliz olan paralizisi jeneral, tabes dorsalis, optik atrofi, meningomyelit gibi 1-12 yıl içinde gelişen, geç klinik sendromlar olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>1-3</sup>

Tabes dorsalis dışında, birkaç spinal sifiliz tipi vardır. Bunlar sifilitik meningomyelit, spinal meningo-vasküler sifilozdur.<sup>1-8</sup>

Olgumuzun 20 yıl önce peniste ağrısız ülser öyküsü ve muayenede aynı bölgede gözlenen skar, kanda sifiliz testlerinin pozitifliği, hastalığın primer sifiliz evresinden geçtiğini düşündürdü.

Sekonder sifiliz evresinde ise, genital bölgede condyloma lata, eklem enfeksiyonu, ciltte döküntü, hepatit, böbrek hastalıkları, menenjit gibi bulgular görülür. Olgumuzda, bu semptom öyküsünün bulunmamasına rağmen, serum ve BOS'ta sifiliz testlerinin pozitifliği, bu evreyi sessiz enfeksiyon halinde geçirdiğini düşündürdü.

Tersiyer sifiliz dönemi, tedavi edilmeyen vakaların %35'inde ilk enfeksiyondan yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Gom mevcudiyeti, santral sinir sistemi, kalp ve diğer iç organ tutulumları ile seyretmektedir. Olgumuzda gom saptanmamakla birlikte, tersiyer evrede gözlenen nörolojik, kardiyovasküler, diğer sistemik tutulum bulguları mevcuttu.<sup>4-7,9</sup>

Nörosifiliz tersiyer evreye özgü bir tablo olup; erken dönemde, meninks ve damarları, geç dönemde ise, beyin ve spinal kordu etkiler. Tedavi edilmeyen vakaların %10'unda nörosifiliz gelişir. Görülme sıklığı,

yüz binde 0.4'tür. Sifilize bağlı spinal miyelit görülme sıklığı ise oldukça nadirdir. SSS etkilenimi, tersiyer dönemde olduğu kadar, akut-subakut aseptik menenjit şeklinde primer dönemde de olabilir.<sup>1-3</sup>

Olgu, genital bölge skarının 20 yıl öncesine ait olması, serum ve BOS'ta sifiliz testlerinin pozitifliği, spinal miyelit bulgularının ve kraniyal incelemesinde yer yer lakünler iskemik gliotik odaklar, hafif düzeyde serebral atrofi ve ventriküler dilatasyonun varlığı, menenjit öyküsünün olmaması, kalp ve aort gibi büyük damar tutulumunun eşlik etmesi, renal yetmezlik varlığı göz önüne alınarak tersiyer dönem nörosifiliz olarak değerlendirildi.

Nörosifiliz, nöropsikiyatrik bozukluklar, serebrovasküler hastalık, okulopati, miyelopati, nöbet, beyin sapı ve kraniyal sinir tutulum bulguları ile görülebilmektedir.<sup>7,8</sup> Olgumuzda unutkanlık, serebrovasküler hastalık, okulopati ve miyelopati bulguları mevcuttu.

Nörosifilizin semptomları, literatürde, kişilik değişiklikleri (%33), ataksi (%28), inme (%23), oftalmopati (%17), üriner semptomlar (%17), şimşek çakar tarzda saplanıcı ağrılar (%10), başağrısı (%10), vertigo (%10), işitme kaybı (%10), nöbetler (%7) şeklinde tanımlanmıştır.<sup>7,8</sup> Olgumuzda yukarıdaki semptomlardan unutkanlık, ataksi, paraparezi, oftalmopati, sfinkter kusuru (idrar ve gaita retansiyonu) ve başağrısı bulunmaktaydı.

Nörosifilizin bulguları, literatürde, hiporefleksi (%50), duyusal bozukluk (%48), pupilla değişiklikleri (%43), kraniyal nöropati (%36), demans-mani-paranoya (%35), romberg bulgusu (%24), charcot eklemi (%13), hipotoni (%10), optik atrofi (%7) şeklinde tanımlanmıştır.<sup>7,8</sup> Olgumuzda yukarıdaki bulgulardan hiporefleksi, duyusal bozukluk, erken evre demans, romberg bulgusu, hipotoni bulunmaktaydı.

Transvers miyelit, en sık multipl skleroz ve enfeksiyon (ör. HIV ile birlikte) sonrası görülmektedir. Ayrıca vit B12 eksikliği, mikst konnektif doku hastalığı,

metabolik, toksik, travmatik, tümöral, diskopati, radyasyon, vasküler, inflamatuvar nedenlere bağlı ve herediter olarak da görülebilmektedir. Spinal miyelitle kendini gösteren nörosifiliz ise oldukça nadir rastlanmaktadır.<sup>1-4,9,10</sup>

Akut transvers miyelitli olgumuzun alınan öykü ve muayene bulguları ışığında ayırıcı tanıda; vaskülit açısından yapılan testlerde bir patoloji yoktu. Kraniyal ve spinal görüntüleme incelemelerinde multipl skleroz (MS) düşündürülen görüntülere rastlanmadı. BOS incelemesinde ise OKB negatif ve böylece MS'den uzaklaşıldı. Aşı, toksik ajan, travma, radyasyon ve enfeksiyon öyküsünün olmaması ve vit B12 düzeyinin normal bulunması, HIV testlerinin negatifliği ile bu tanılardan uzaklaşıldı. Görüntüleme tetkiklerinde, yer kaplayıcı lezyona, anlamlı bir diskopatiye rastlanmadı. Talamik lakünler, serebellar lezyonlar açısından kraniyal görüntüleme yöntemlerine ek olarak, karotis vertebral doppler USG incelemesinde ve vaskülit testlerinde bir patolojiye rastlanmamakla birlikte; var olan hipertansiyonun bu lezyonların etyolojisinde rolü olduğu düşünüldü. Kan serolojisinde, literatürle uyumlu VDRL, TPHA test pozitifliği gözlemlendi. Literatürde; BOS incelemesinde, TPHA ve VDRL pozitifliği, BOS IgG indeksinin 0.7 ve üstünde olması; erken sifilizde, BOS'da mm<sup>3</sup>'te 10'dan fazla hücre varlığı; geç sifilizde ise, BOS'da mm<sup>3</sup>'te 5 hücrenin varlığının bile anlamlı olduğu kabul edilmektedir.<sup>6,11</sup> Nörosifilizin BOS incelemesinde en önemli tanı kriteri; protein artışı, VDRL ve TPHA pozitifliği olarak ifade edilmektedir.<sup>1-3</sup> Sekonder sifilizde ise, tedavisiz VDRL titreleri genellikle 1:32 veya daha yüksek pozitif bulunmaktadır. Olgumuzda gözlenen BOS serolojisi bulguları literatürle uyumluydu.<sup>11,12,14,15</sup>

Literatürde EMG incelemesinde, tabes dorsalis hastalarında H refleksi kaybolmasının, tibial sinir SEP incelemesinin bozulmasının (meningeal sifiliz ve tabes dorsalis) nörosifilitik kök tutulumunu gösterdiği ifade edilmektedir. Olgumuzda SEP uygulanamamakla birlikte, H refleksler elde edilemedi. Bu da nörosifilitik spinal kök tutulumunu düşündürdü. Literatürde sifilizde ileti çalışmaları

genellikle normal olup, kısmi ön kök tutulumundan dolayı nadiren motor lifler tutulabilmektedir. Olgumuzun EMG incelemesinde; altta motor liflerde hakim, akut-subakut dönem bir polinöropati sendromu gözlemlendi. Bu bulgular literatürle uyumluydu.<sup>6</sup>

Sifilizde, kompleks parsiyel status epileptikus veya izole status epileptikus bir nörosifiliz manifestasyonu gibi görülmektedir. Olgumuzda, epileptik nöbet mevcut olmayıp, EEG incelemesinde sağ fronto-sentro-parietal bölgede hafif organizasyon bozukluğu izlendi.<sup>14,15</sup>

Literatürde görüntüleme çalışmalarında; meningovasküler sifilizde, serebral iskemik lezyonlar, sifilitik miyelit, intraserebral gomlar ile anjiyografik incelemede nörovasküler yapıda daralma ve dilatasyonlar, düzensiz damar görünüşleri bildirilmiştir. Paralizi jeneralde ise, kraniyal MRG'de frontokortikal atrofi ve frontal yüksek sinyal intensiteleri gözlenmektedir.<sup>7,8,12,13,15,16,17</sup> Olgumuzda intraserebral ve intraspinal gommatöz lezyon, frontokortikal atrofi ve belirgin iskemik odaklar gözlenmedi. Kraniyal incelemelerinde gözlenen hafif kortikal atrofi ve lakünler, yerleşimi itibarıyla yaşı ve HT öyküsü ile uyumlu olabileceği gibi, sifilizde de gözlenebilmektedir. Sifilitik miyelitte, spinal MRG'de, olgumuzdakine benzer şekilde T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens alanlar gözlenir.<sup>8,17</sup> Olgunun kaybedilmesi nedeniyle diğer sistemlerde gözlenen sifilitik lezyonların taranması amacıyla abdominal, serebral ve spinal anjiyografi uygulanamadı.<sup>12,13</sup>

Olgumuzun lumbosakral MRG'sindeki D11-12-L1'e kadar uzanan patolojik görüntünün, sifilize bağlı bir miyelit tablosu olduğu düşünüldü.<sup>12,13</sup> Yine torakoabdominal BT'de, desenden aortu da içine alan aorttaki cidar düzensizlikleri ve dilatasyonlar, perikardda effüzyon, kronik renal yetmezlik, üç yıl önce geçirilmiş retinal arter oklüzyonu ve kraniyal BT ile kraniyal MRG incelemesindeki multipl lakünler, hafif serebral atrofi, ventrikül dilatasyonu gözlenmesi ve MMSE'de erken evre demans saptanması, sifilizin olası vasküler komplikasyonunu düşündürdü.<sup>12,13</sup>

Olgu, klinik semptomların, pozitif serolojik testlerin, BOS'da pozitif VDRL testi, spinal kord MRG'de, torakoabdominal BT'de, batin USG'de görülen lezyonların değerlendirilmesinden sonra, nörosifiliz (spinal miyelit ve erken evre demans ile seyreden) ve kardiyovasküler sifiliz (abdominal aort dilatasyonu, aortit) ile komplike olan tersiyer dönem spinal sifiliz olarak değerlendirildi. Literatürde sifilitik transvers miyelit tablosu ile seyreden çok az vaka bildirilmiştir. Bu literatürlerden birinde vakaların spinal tutuluma ait yakınmaları dört ay gibi daha uzun bir süre içinde yerleşiyordu.<sup>1-3</sup> Oysa bizim olgumuzda, spinal tutulum bulguları çok kısa bir süre içinde akut olarak yerleşti ve literatürde parapareziye sıklıkla ağrı eşlik ederken olgumuz ağrı tanımlamıyordu.

Sonuç olarak, olgumuzdaki tablonun sifilitik meningomiyelit tablosu ile uyumlu olduğunu düşündük. Çünkü aortada, retinada, kardiyak ve kraniyal alanda mevcut olan vasküler patolojinin, hastanın hipertansiyonu, KOAH, hiperglisemi ve renal yetmezliğine bağlı olabileceği gibi, sifilizin küçük damar endarteriti yapması nedeniyle bu tablonun sifilizin komplikasyonu olarak da gelişebileceği düşünüldü. Literatüre kıyasla, ağrısız ve hiperakut gelişen sifilitik transvers miyelit olgusunu, nadir görülmesi ve ayrıca tabloya HIV'in eşlik etmemesi nedeniyle ilginç bulduk.<sup>9,16</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Allan H. Ropper, Robert H. Brown. Neurosyphilis. Adams and Victor's Principles Of Neurology. Eight Edition. 2005; Chapter 32, part 4:614-618.
2. Vaidas Matijosaitis, Antanas Vaitkus. Neurosyphilis manifesting as spinal transverse myelitis. Medicina (Kaunas) 2006;42(5) 401-404.
3. Prabhakar S, Syal P. Non-Compressive Myelopathy: Clinical and radiological study. Neural India 1999;47:294-9.
4. British Association for sexual health and HIV; UK National Guidelines for the management of late syphilis 2005;2) (bradley).
5. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995;8:1-21.
6. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51(RR-6):18-25, 28-30.
7. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. Am. FAM. Phsicians 2003 jul 15;68(2);283-90.
8. Cintron R, Pachner AR. Spirochetal disease of nervous system. Curr Opin Neurol 1994. Jun;7(3);217-22.
9. Kent ME, Romanelli F. Reexamining Syphilis: An Update on Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management (February)(CE). Ann Pharmacother. 2008 Jan 22.

10. Fadil H, Kelley RE, Gonzalez-Toledo E; Differential diagnosis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:393-422.
11. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patient with syphilis; association with clinical and laboratory features *J Infect Dis* 2004 Feb 1;189(3):369-76.
12. Carlok Bazan, Manohar Aribandi; Syphilis. Spinal Cord and Intradural Disease. Edelman Volume 2, Chapter 69:2179.
13. Renato Adam Mendonca; Syphilis. Spine and spinal Cord. Scott W. atlas. Volume 2 part 4:1918.
14. Nörosifilizde BOS kriterleri (British association for sexual health and HIV; UK National guideline for the management of late syphilis. 2005;2.
15. Landi G, Villani F, Anzalone N: Variable Angiographic Findings In Patients With Stroke And Neurosyphilis. *Stroke* 1990 Feb;21(2);333-8.
16. Zetola NM, Engelman J, Jensen TP, Klausner JD. Syphilis in the United States: an update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc* 2007 Sep;82(9):1091-102.
17. Peng F, Hu X, Zhong X. CT and MR findings in HIV-negative neurosyphilis. *Eur J Radiol* 2007 Jul 10.