



# İlk Yakınma Olarak Pitoz ve Diplopi ile Başvuran Nörosifiliz: Olgu Sunumu

## *Neurosyphilis Presenting with Ptosis and Diplopia as the First Complaints: Case Report*

● Fettah Eren<sup>1</sup>, ● Recep Aygül<sup>2</sup>, ● Ahmet Hakan Ekmekçi<sup>2</sup>, ● Şerefur Öztürk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Öz

Sifiliz, *Treponema pallidum*'a bağlı olarak gelişen bir spiroket hastalığıdır. Cinsel yolla bulaşabilir ve anneden bebeğe diklemesine geçebilir. Nörolojik tutulum daha çok geç dönemde görülür. Yaygın antibiyotik kullanımı hastalığın doğal seyrini değiştirebilir. Bu nedenle sifiliz farklı nörolojik bulgular ile ortaya çıkabilir. Kırk dokuz yaşında erkek hasta iki aydır dalgalanma gösteren çift görme ve sol göz kapağında düşüklük şikayeti ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde; pupiller mid-dilate idi. Bilateral direkt ve indirekt pupil ışık cevabı alınamıyordu. Sol gözde tüm yönlere ve sağ gözde sadece sağa bakışta hareket kısıtlılığı vardı. Aynı zamanda bilateral pitozu olduğu görüldü. Beyin manyetik rezonans görüntüleme ve repetitif uyurım dahil elektrofizyolojik incelemeler normaldi. Kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri sonucunda sifiliz tanısı konuldu. Uzun süre yüksek doz intravenöz penisilin tedavisi uygulandı. Oküler bulgular geç dönem nörosifilizin önemli bir göstergesidir. Hastalığın primer etkisi ile meydana gelen oküler tutulum oldukça nadirdir. Eğer menenjitte bağlı BOS absorpsiyon bozukluğu gelişirse, göz hareket bozukluğu ve pupil anormallikleri görülebilir. Nörosifilizin tanısı farklı klinik görünümleri nedeni ile gecikebilmektedir. Oküler bulgular varlığında nörosifiliz tanısı da akla gelmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Sifiliz, nörosifiliz, oftalmoparezi, diplopi, pitoz

### Abstract

Syphilis is a spirochete disease that occurs due to *Treponema pallidum* infection. It can be sexually transmitted and can be transmitted from mother to baby vertically. Neurological involvement is more common in the late period. The use of common antibiotics may alter the natural course of the disease. Because of this, syphilis may present with different neurological findings. A 49-year-old male patient was admitted to our clinic with complaints of fluctuating double vision and droopy left eyelid for two months. In the neurological examination, pupils were mid-dilated, direct and indirect pupillary light reflexes were bilaterally absent, movements of the left eye in all directions and rightward movement of the right eye were restricted. Also, bilateral ptosis was detected. Brain magnetic resonance imaging and electrophysiological studies including repetitive stimulation were normal. Syphilis was diagnosed with blood and cerebrospinal fluid (CSF) tests. He was treated with long-term high-dose intravenous penicillin. Ocular findings are an important indicator of neurosyphilis. Ocular involvement due to primary disease process is rare. If meningitis-related CSF absorption defect develops, eye movement disorders and pupil abnormalities may occur. The diagnosis of neurosyphilis may be delayed due to different clinical manifestations. Neurosyphilis should be considered in case of ocular findings.

**Keywords:** Syphilis, neurosyphilis, ophthalmoparesis, diplopia, ptosis

### Giriş

Sifiliz, *Treponema pallidum* aracılı meydana gelen bir spiroket hastalığıdır. Cinsel yolla bulaşır veya anneden bebeğe diklemesine geçebilir. Özellikle son 10 yıldır Batı dünyasında ve Afrika'da sıklıkla gündeme gelmektedir. Tedavi edilmemiş hastaların %40'ında santral sinir sistemi tutulumu sonucu

nörosifiliz meydana gelir (1). Santral sinir sistemi tutulumu dört farklı formda karşımıza çıkmaktadır. Bunlar sifilitik menenjit, meningovasküler sifiliz, parankimal sifiliz ve gummatöz sifilizdir. Akut baziller sifilitik menenjit sıklıkla kranial sinirlerin tutulumu şeklinde ortaya çıkar. En sık vestibulokohlear (%42) ve fasiyal (%41) sinirler tutulur. Daha az sıklıkta diğer kranial sinirler de etkilenebilir (2,3).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Fettah Eren, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye  
Tel.: +90 505 860 41 46 E-posta: dreren42@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6834-0827

**Geliş Tarihi/Received:** 14.10.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.12.2017

**Sunulduğu Kongre: Bu olgu 51. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde e-poster olarak, Antalya, Türkiye'de (29 Kasım-3 Aralık 2015) sunulmuştur.**

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği  
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Penisilin tedavisinin kullanılmaya başlanmasından sonra tüm dünyadaki sifiliz olgularında önemli miktarda azalma olmuştur. Fakat AIDS sıklığının artması sonrasında bu hastalık tekrar gündeme gelmeye başlamıştır. Antibiyotiklerin sık kullanılması ve HIV enfeksiyonunun sıklığının artmasıyla birlikte, nörosifilizin farklı klinik özellikleri görülmeye başlamıştır. 1965-1985 yılları arasında nörosifilizin atipik formu %31 oranında görülürken, bu oran 1995-2005 yılları arasında %86'ya kadar yükselmiştir (2,3,4). Bu nedenle farklı nörolojik semptomların etiyojisi araştırılırken nörosifiliz de ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken bir hastalıktır. Bu olgu sunumu ile birlikte sifilizin kranial sinir tutulumu ve atipik klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

## Olgu Sunumu

Kırk dokuz yaşında erkek hasta, 2 aydır çift görme ve 1 aydır sol göz kapağında düşüklük yakınma ile başvurdu. Göz kapağı düşüklüğünün gün içerisinde ara ara düzeldiği ve tekrar arttığı belirtildi. Bu düşüklüğün sağ gözde başladığı, ardından sağ gözün düzeliş sol göz kapağında düşüklüğün geliştiği ve son bir haftadır sol yüz yarısında uyuşma olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında herhangi bir hastalık bulunmamaktaydı. Otuz beş yıldır, günde 2 paket sigara kullanımı vardı. Alkol ve uyuşturucu madde kullanımı yoktu. Hasta meslek olarak tır şoförlüğü yaptığını ifade etti.

Nörolojik muayenesinde; direkt ve indirekt pupil ışık cevabı alınamıyordu. Sol gözde tüm yönlere bakış kısıtlılığı, sağ gözde ise özellikle dışa bakış kısıtlılığı belirlendi. Sol gözde belirgin semipitozu vardı (Şekil 1A). Kas gücü defisiti yoktu. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde bilateral hiperaktifti. Sağda Babinski belirtisi saptandı. Göz dibi, görme alanı, görme keskinliği, göz tansiyonu ve spektral optik koherans tomografi incelemesi normaldi. Aynı zamanda örtme açma testi, Hirschberg testi, renkli görme testi, Titmus testi, Worth 4 nokta testi normaldi.

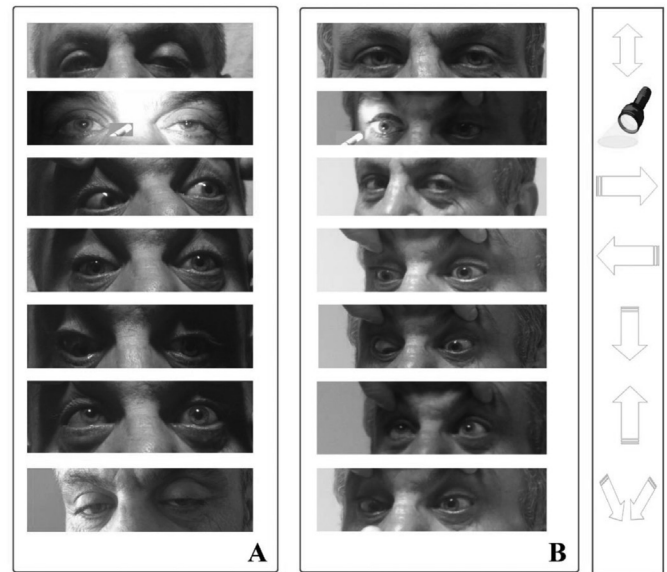
Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre hücresi: 6,27 K/uL (3,5-10,5), hemoglobin: 15,1 g/dL (13,5-17,5), trombosit: 265 K/uL (150-450), B12: 1119 pg/mL (211-911), folik asit: >24 ng/mL (9-24) bulundu. Kan şekeri: 126 mg/dL (70-110), üre: 76,6 mg/dL (18-55), HbA1c: 5,6 (4-6) olarak belirlendi. Prokalsitonin: 0,12 ng/mL (0,1-0,5), C-reaktif protein: 4,78 mg/L (0-5) ve sedimantasyon: 5 m/h (0-20) idi. Tiroid stimüle edici hormon: 0,67 µIU/mL (0,56-5,57), serbest T3, T4, tiroglobulin ve tiroid oto-antikörleri normaldi. Karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz, elektrolitler ve kan gazı normal sınırlardaydı. Vaskülit ve granümatöz hastalık değerlendirmesi için yapılan kan testleri normaldi.

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG); sağ serebellar hemisferde milimetrik iskemik alanları, her iki optik sinir çevresinde orbital globa yakın minimal sıvı artışı ve parsiyel empty sella görünümü vardı. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası belirgin kontrast madde tutulumu belirlenmedi. Beyin MR anjiyografi normal olarak değerlendirildi (Şekil 2). Beyin MR venografi, orbital MRG ve temporal kemik MRG sonuçları normaldi.

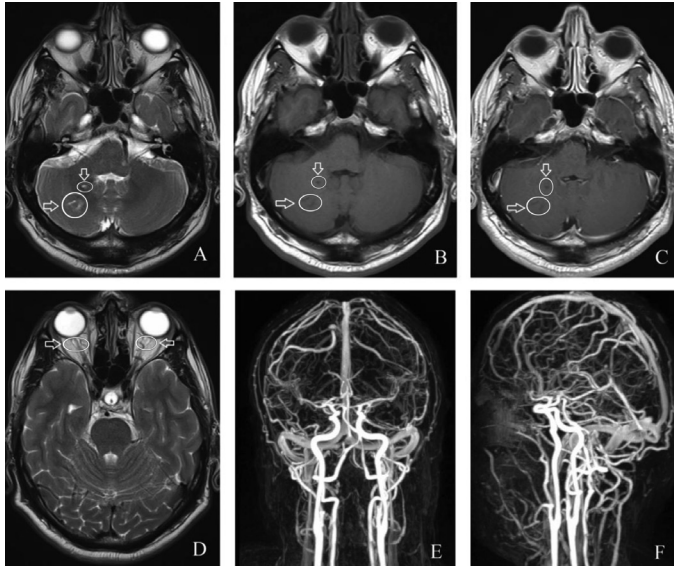
Lomber ponksiyonda (LP) beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncı: 160 mmH<sub>2</sub>O idi. BOS biyokimyasal analizinde; glukoz: 65 mg/dL (eş zamanı kan glukozu: 120 mg/dL) ve mikroprotein:

66,9 mg/dL (15-45) olarak belirlendi. BOS elektroforez incelemesinde oligoklonal bant=patern 2 (BOS'a sınırlı oligoklonal bant pozitifliği) ve immüoglobulin G indeksi: 0,68 (<0,85) olarak saptandı. BOS mikroskopisinde 88 hücre görüldü ve tamamı lenfositti. BOS bakteriyolojik incelemede boyalı ve boyasız mikroskopide bakteri görülmedi, kültürde bakteri üremesi olmadı. BOS moleküler incelemesi, HIV ve hepatit serolojik incelemesi normaldi. Elektronörografide motor ve duyuşal sinirlerin ileti hızı, latansı ve amplitüdüleri normaldi. Repetitif sinir uyarımında anormallik görülmedi. Buz testi normaldi. İntramüsküler 1 mg neostigmin ile yapılan test ile oküler bulgulara klinik düzelme olmadı. Kanda ve BOS'ta; veneral hastalıklar araştırma laboratuvarı (VDRL) sonucu: 1/128 pozitif. BOS örneğinde bakılan *Treponema pallidum* indirekt hemaglutinasyon (TPIHA) testi: 1/10240 ve floresan treponemal antikör absorpsiyon (FTA-Abs) testi: 1/10 tarama titresi ile pozitif.

Mevcut klinik bulgular, radyolojik ve mikrobiyolojik sonuçlar enfeksiyon hastalıkları ile beraber değerlendirildi ve hastada nörosifiliz düşünüldü. Günde 6 kez 4.000.000 Ü penisilin tedavisi başlandı. Tedavinin 7. günündeki kontrol BOS örneğinde; mikroprotein: 63,9 mg/dL (15-45) olarak belirlendi. BOS mikroskopisinde 66 hücre görüldü ve tamamı lenfositti. Tedavinin 15. gününde sol yüz yarımındaki hipoestezinin düzelmiş olduğu ve göz hareketlerindeki kısıtlılıkta belirgin bir farklılık olmadığı görüldü. Bir ay sonraki kontrolünde hasta tekrarlanması önerilen LP işlemini kabul etmedi. Hastanın sol göz yukarı, aşağı ve dışa bakışındaki kısıtlılıkta ve pitoziste bir miktar düzelme olduğu görüldü (Şekil 1B). Sol yüz yarımındaki hipoestezi yakınmasının tamamen, diplopinin ise kısmen düzeldiği öğrenildi.



**Şekil 1.** A) Başvuru anında: Pupil ışık cevabı yok. Sol gözde tüm yönlere, sağ gözde dışa bakışta kısıtlılık. Sol gözde belirgin semipitoz. B) Tedaviden sonra kontrol: Pupil ışık cevabı yok. Sol göz yukarı, aşağı, dışa bakıştaki kısıtlılıkta ve pitoziste azalma



**Şekil 2.** Manyetik rezonans görüntüleme A) T2 aksiyel, B) T1 aksiyel, C) T1 aksiyel + kontrast, D) T2 aksiyel, E, F) vasküler inceleme: Sağ serebellar milimetrik iskemik alanları ve optik sinir çevresinde minimal sıvı artışı. Kontrast madde tutulumu yok. Vasküler yapılar normal

## Tartışma

Nörosifiliz, *Treponema pallidum* enfeksiyonunun santral sinir sistemini etkilemesi ile meydana gelen bir spiroket hastalığıdır. Hastalık sifilizin daha çok geç döneminde görülmekle birlikte tüm dönemlerinde izlenebilir. Son yıllarda hastalığın tipik klinik özelliklerinin yerini atipik özellikler almaya başlamıştır. Bu durum HIV enfeksiyonu sıklığının artmasına ve yaygın antibiyotik (özellikle  $\beta$ -laktamaz grubu) kullanımına bağlanmaktadır (4). Hastalığın değişen yüzü, teşhis ve tedaviyi geciktirmekte, prognozu kötüleştirmektedir.

Nörosifiliz, 4 farklı klinik formda karşımıza çıkar. Bunlar asemptomatik (en sık), meningeal, meningovasküler ve parankimal tutulumla giden formlarıdır (2).

Parankimal nörosifiliz, hastalıktan 10-30 yıl sonra, kortikal küçük damarların lenfoplazmositik infiltrasyonu neticesinde gelişir. Başlangıçta demans ve davranış değişikliği gibi nörokognitif belirtiler ön plandadır. Demans hızlı başlangıçlı olabileceği gibi sinsi bir seyir de izleyebilir (5,6). Kişilik değişikliği, amnezi ve tutarsız konuşma en sık görülen belirtilerdir. Konfüzyon, hipersomni, sanrılar ve depresyon daha nadir görülür. Birçok çalışmada deliryum, kas güçsüzlüğü, afazi ve dizartrinin de bu tabloya eklendiği bildirilmiştir (5,7). Bilişsel bozukluklar sık bildirilmesine rağmen, olgumuzda nörobilişsel herhangi bir yakınma ve bulgu yoktu ve hastamızın kognisyonu normaldi.

Meningovasküler sifiliz ise hastalık başlangıcından itibaren 5-10 yıl sonra ortaya çıkabilir. Bu durum iskemik, nadiren de hemorajik inme şeklinde karşımıza çıkabilir (8).

Kraniyal nöropatiler özellikle sifilitik baziller menenjitte görülür. Olgu sunumlarında sıklık sırasına göre, özellikle 8., 7., 2., 3., 4. ve 6. kraniyal sinirlerde etkilenme olabileceği bildirilmiştir (2,3,9,10). Sifiliz farklı oküler belirtiler ile ortaya çıkabilir. İlk belirti ağrı ve görme keskinliğinde azalma şeklinde olabilir.

Panüveit, papilödem, retinit, korioretinit, ışığa yanıtızsız-düzensiz kenarlı tonik pupil (Argyll-Robertson pupili) ve nadiren de retina dekolmanı görülebilir (11). Saf oküler bulgular nörosifiliz kraniyal tutulumunda kuşku uyandırabilir. Olgumuzda da olduğu gibi beyin görüntülemesinde anlamlı bir anormallik izlenemeyebilir. Oftalmolojik muayene yanında nörolojik değerlendirme ve serolojik incelemeler de önem arz eder. Özellikle oküler bulguların dalgalanma göstermesi, başlangıçta nöromusküler kavşak hastalıklarını düşündürür. Fakat olgumuzda olduğu gibi myastenia gravis açısından yapılan tetkiklerin negatif gelmesi durumunda nörosifiliz de ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.

Nörosifilizde, MRG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmasına rağmen, MRG hem hastalığı değerlendirmek hem de diğer hastalıklardan ayırt etmek için önemlidir. Özellikle orta ve küçük çaplı arterler tutulduğu ve vaskülitik bir süreç tetiklendiği için MRG'de bunun yansımaları izlenebilir. Sonuçta farklı yaşlarda ve farklı vasküler alanlarda iskemik alanları görülebilir. T1'de hipointensite, T2/FLAIR'de hiperintensite, lezyon etrafında ödem, hafif kontrastlanma ve meningeal tutulum sık rastlanan bulgulardandır. Bazen T1'de izointensite ve T2'de izo/hipointensite de olabilmektedir. Özellikle frontotemporal alanları içeren non-spesifik beyaz cevher lezyonları izlenebilir. Atrofiye bağlı ventiküllerde rölatif dilatasyon görülebilir. MRG'de herhangi bir bulgu olmaması da oldukça sıktır (12). Bunlardan anlaşılmaktadır ki MRG'nin tanıdaki yardımcı rolü kısıtlıdır. Özellikle diğer hastalıkların dışlanması için önemlidir.

Nörosifilizin laboratuvar destekli tanısı BOS örneğinin incelenmesine dayanır. Mikroskopik analizde lenfositik pleositoz saptanması tanı açısından önemlidir. VDRL ve FTA-Abs daha spesifik biyobelirteçlerdendir. BOS'ta VDRL'nin reaktif olması hastalık tanısını konfirme eder. Ancak duyarlılığı düşük olduğu için tüm hastalar belirlenemeyebilir. Bu durumda BOS'ta FTA-Abs çalışılması gerekir. Çünkü bu test VDRL'ye göre daha duyarlıdır. Özellikle asemptomatik sifiliz olgularının tespiti için en önemli tanı araçlarından biridir. Ama bu testin de dezavantajı yanlış pozitifliğinin yüksek olmasıdır (13). Bu nedenle olgumuzda bu iki testi de beraber değerlendirdik. HIV ve sifiliz birlikteliği yüksek olduğu için nörosifiliz düşünülen olgularda HIV'in de serolojik olarak araştırılması oldukça önemlidir.

Nörosifiliz tedavisinde yüksek dozda intravenöz kristalize penisilin kullanılması gerekmektedir. Tedavi yanıtı, tekrarlanan BOS incelemesi ile takip edilir. BOS hücre sayısındaki azalma, tedavinin başarılı olduğunu gösterir. On dört ila 21 günlük penisilin tedavisine iyi cevap alınabilir. Fakat bazı olgularda bu tedavinin tekrarlanması gerekebilir (14). Bizim olgumuz da yüksek doz penisilinden anlamlı yarar gördü. Sol yüz yarımındaki uyuşma tamamen düzeldi. Oftalmoparezi ise kısmi düzelme izlendi. Ayrıca hastanın klinik yakınmalarında azalma olduğu görüldü.

Nörosifiliz tanısı ender oluşundan ziyade, farklı klinik görünüşleri nedeni ile gecikmektedir. Hastamızda öykünün irdelenmesi ile farklı cinsel partnerlerin sorgulanması, nörosifiliz kuşkusuna neden olmuştur; BOS ve serolojik veriler ile konfirme edilmesi sonucu tanı konulmuştur. Bundan dolayı farklı klinik tablolarda nörosifiliz ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nörosifiliz gibi günümüzde nadir görülen ama tedavi edilebilen enfeksiyonların erken dönemde tespiti ve tedavisi önemlidir.

**Etik**

**Hasta Onayı:** Hasta bilgilerinin ve görsellerinin bilimsel platformlarda paylaşılabilmesine dair hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.E., A.H.E., Konsept: F.E., R.A., Dizayn: F.E., R.A., Veri Toplama veya İşleme: F.E., Ş.Ö., Analiz veya Yorumlama: F.E., Ş.Ö., Literatür Arama: F.E., A.H.E., Yazan: F.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

**Kaynaklar**

1. Workowski KA, Bergman S. Sexually transmitted diseases guidelines 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
2. Bhai S, Lyons JL. Neurosyphilis update: atypical is the new typical. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:20.
3. Mitsonis CH, Kararizou E, Dimopoulos N, et al. Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci* 2008;118:1251-1257.
4. Barry GH, Miriam B. Evolution of the serine  $\beta$ -lactamases: past, present and future. *Drug Resist Updat* 2004;7:111-123.
5. Kinson RM, Chan LG. Psychiatric symptoms as the sole manifestation of neurosyphilis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25:39-40.
6. Stefani A, Riello M, Rossini F, et al. Neurosyphilis manifesting with rapidly progressive dementia: report of three cases. *Neurol Sci* 2013;34:2027-2030.
7. Zhang HL, Lin LR, Liu GL, et al. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era. *Dermatology* 2013;226:148-156.
8. Liu LL, Zheng WH, Tong ML, et al. Ischemic stroke as a primary symptom of neurosyphilis among HIV negative emergency patients. *J Neurol Sci* 2012;317:35-39.
9. Hess CW, Rosenfeld SS, Resor SR. Oculomotor nerve palsy as the presenting symptom of gummatous neurosyphilis and human immunodeficiency virus infection clinical response to treatment. *JAMA Neurol* 2013;70:1582-1583.
10. Alqahtani S. Acute cranial neuropathies heralding neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patient. *Am J Case Rep* 2014;15:411-415.
11. Marra CM. Update on neurosyphilis. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11:127-134.
12. Peng F, Hu X, Zhong X, et al. CT and MR findings in HIV-negative neurosyphilis. *Eur J Radiol* 2008;66:1-6.
13. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal 386 specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012;39:291-297.
14. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of Syphilis A Systematic Review. *JAMA* 2014;312:1905-1917.