

# Neurosyfilis: een historische ziekte met actueel belang

K. VAN HOE, H. VAN DEN AMEELE, L. VANOPDENBOSCH

**SAMENVATTING** Syfilis is een infectieziekte waarvan de incidentie de laatste jaren wereldwijd toeneemt, voornamelijk in de Verenigde Staten en West-Europa. Neurosyfilis wordt gekenmerkt door een brede en moeilijke differentiaaldiagnostiek, waardoor de ziekte vaak lange tijd onopgemerkt blijft. We beschrijven een mannelijke patiënt met een manisch-psychotisch toestandbeeld bij wie na uitgebreide diagnostiek neurosyfilis werd vastgesteld. Wij geven een overzicht van het ziekteproces, de samenhang met psychiatrische symptomen, diagnostiek, screening en behandeling.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)10, 720-724

**TREFWOORDEN** neurosyfilis, psychopathologie, syfilis



De incidentie van syfilis is de laatste jaren toegenomen in West-Europa en de Verenigde Staten, voornamelijk in de populatie mannen die seks hebben met mannen (Hook 2017). Een laat stadium van de aandoening, dementia paralytica (een vorm van laattijdige neurosyfilis), gaat gepaard met psychiatrische symptomen waarbij stemmingsstoornissen en psychose frequent voorkomen. Aan gezien deze laattijdige stadia vaak gepaard gaan met irreversibele neurologische schade, dienen klinici alert te zijn om de infectieziekte in een vroegtijdige fase te detecteren en te behandelen.

Om dit te illustreren beschrijven wij een mannelijke patiënt met een manisch-psychotisch toestandbeeld bij wie na uitgebreide diagnostiek neurosyfilis werd vastgesteld.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 46-jarige man, werd door zijn huisarts verwezen naar de psychiatrische spoedgevallendienst, wegens een manisch-psychotisch toestandbeeld. Bij aanmelding vertoonde hij sinds enkele maanden een megalomane en associatieve gedachtegang, met tevens een verminderde slaapbehoefte en koopwoede. Wat betreft de psychiatrische voorgeschiedenis zou er sprake zijn geweest van een eenmalige psychotische episode het voorafgaand jaar. De verdere psychiatrische en somatische voorgeschiedenis was blanco en er was geen misbruik van middelen. De moeder van patiënt was overleden ten gevolge van een astrocytoma graad vier. Patiënt was werkzaam als architect en onderhield reeds geruime tijd een stabiele homoseksuele relatie.

Tijdens de opname werd olanzapine 20 mg per dag opgestart. Wegens onvoldoende effect werd lithiumcarbonaat toegevoegd, waarbij de dosis opgeleide van de bloedspiegel werd opgebouwd naar 750 mg per dag.

Een MRI-scan van de hersenen toonde een matig uitgesproken atrofie voor de leeftijd, zonder argumenten voor acute intracraniale aandoeningen (FIGUUR 1A). Er was een geleidelijke respons met een nagenoeg volledige resolutie van de klachten, maar bij ontslag zag men toch een enigszins defectueus beeld.

In de maanden na opname kreeg patiënt een discrete tremor ter hoogte van de handen, matig uitgesproken praxistoornissen, articulatiemoeilijkheden en speekselvloed, ondanks een subtherapeutische lithiumspiegel. Diagnostisch werd een extrapiramidaal syndroom vermoed ten gevolge van het concomitant gebruik van olanzapine en lithiumcarbonaat. Olanzapine werd bijgevolg volledig afgebouwd.

Enkele weken nadien meldde patiënt zich aan op de spoedgevallendienst wegens een voorbijgaande parese ter hoogte van het rechterbeen. Een opname op de afdeling Neurologie ter observatie werd geregeld en men vermoedde een functionele gangstoornis.

Kort na ontslag werd een heropname op de afdeling Neurologie geregeld via de huisarts wegens toegenomen spraakmoeilijkheden, een atactisch gangpatroon, dyskinesieën en een verward toestandbeeld. Lithiumcarbonaat werd gestopt.

Een nieuwe MRI-scan van de hersenen, vijf maanden na de initiële MRI, vertoonde duidelijk progressieve globale corticosubcorticale atrofie met een score voor mediale temporale lobatrofie (MTA-score) van 2 (FIGUUR 1B). Hoewel het klinische beeld compatibel leek met een auto-immune of virale encefalitis, kon dit biochemisch niet bevestigd worden.

Uiteindelijk bleek bacterieel serologisch onderzoek positief voor *Treponema pallidum* en werd de diagnose van een tertiair stadium van syfilis bevestigd via een *venereal disease research laboratory*- of VDRL-test op lumbaal vocht. Bij navraag betrof het een onbekende vorm van besmetting. Patiënt werd gedurende 14 dagen behandeld met intraveneus penicilline 24 miljoen eenheden per dag. Hij kreeg tevens intensief logopedische en fysiotherapeutische revalidatie met verbetering van fatische stoornissen. Desalniettemin werd de prognose voor neurologisch herstel als gereserveerd ingeschat. Patiënt lichtte zijn partner in en deze werd gescreend via de huisarts op *T. pallidum*, maar hij bleek volledig negatief te testen.

## BESPREKING

### Neurosyfilis

Wereldwijd worden jaarlijks vijf miljoen nieuwe gevallen van syfilis gedocumenteerd, en de incidentie is de laatste jaren fors toegenomen in West-Europa en de Verenigde Staten, voornamelijk in de populatie mannen die seks hebben met mannen (Hook 2017). Syfilis wordt veroorzaakt door een infectie met *T. pallidum*, een bacterie behorende tot de spirocheten, die hoofdzakelijk via seksueel contact of congenitaal wordt overgedragen. Slechts een marge van de infecties wordt veroorzaakt door contact met besmet bloed. Het klinisch verloop van syfilis heeft verschillende stadia. Men onderscheidt het primaire, secundaire, vroeg latente, laat latente en uiteindelijk het tertiaire stadium.

Het primaire stadium wordt meestal gekenmerkt door de aanwezigheid van een genitaal of extragenitaal ulcus. Het primaire ulcus verdwijnt steeds spontaan zonder behandeling, waarna het organisme zich verder verspreidt via de bloedbaan in het secundaire stadium. In dit stadium kan nagenoeg elk orgaan, inclusief de huid, aangetast worden. Binnen 6 maanden na de primaire infectie ontstaat een asymptomatisch latent stadium, dat in 30% van de gevallen jaren later kan evolueren tot een tertiair stadium zoals neurosyfilis (Hutto 2001; Wöhrl & Geusau 2007; Friedriech e.a. 2014; Hook 2017);).

Neurosyfilis heeft gevarieerde psychopathologische klinische uitingsvormen en een brede differentiaaldiagnostiek (Friedriech e.a. 2014). Neuro-invasie met *T. pallidum* treedt vermoedelijk reeds enkele dagen na het oplopen van de

## AUTEURS

**KARLIJN VAN HOE**, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

**HANS VAN DEN AMEELE**, psychiater, afd. Psychiatrie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

**LUDO VANOPDENBOSCH**, neuroloog, afd. Neurologie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

## CORRESPONDENTIEADRES

Karlijn Van Hoe, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.  
Ruddershove 10, 8000 Brugge, België.  
E-mail: karlijnvanhoe@hotmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-5-2019.

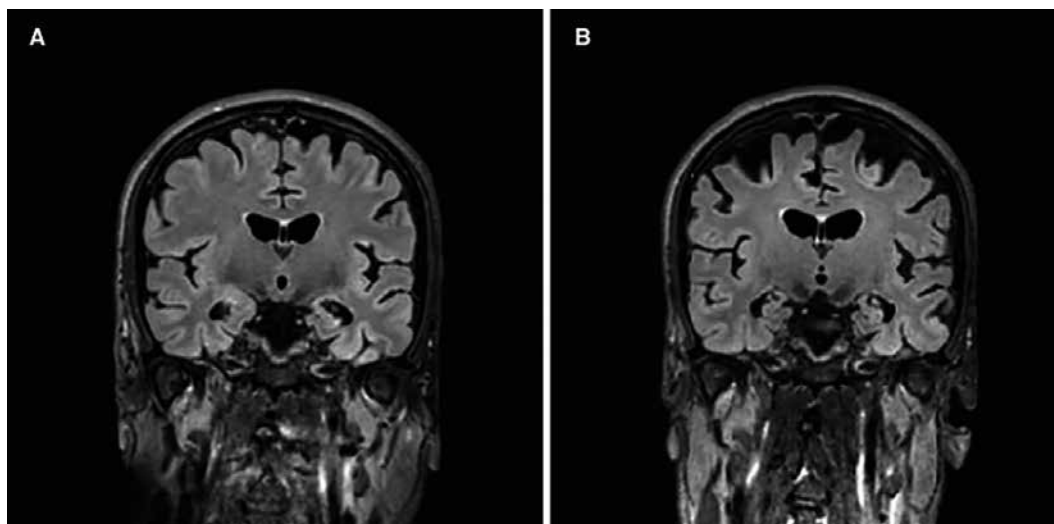
infectie op, maar in de meerderheid van de gevallen wordt deze door het immuunsysteem geklaard uit het centraal zenuwstelsel. Wanneer het immuunsysteem hier echter niet in slaagt, ontstaat een asymptomatische vorm van neurosyfilis, waarbij er zowel serologische afwijken als afwijkingen in cerebrospinaal vocht gevonden worden zonder neuropsychiatrisch correlaat (Ghanem 2010; Friedriech e.a. 2014; Hook 2017).

Symptomatische neurosyfilis kan zich uiten op verschillende manieren, afhankelijk van het tijdsverloop van de infectie. Ten eerste onderscheidt men een syfilitische meningitis, waarbij er een diffuse inflammatie van de hersenvliezen optreedt. Deze vorm kan optreden binnen 12 maanden na het oplopen van een infectie met *T. pallidum*. Men schat dat ongeveer 40% van de mensen met een secundair stadium van syfilis lichte meningitissymptomen doormaakt, die net zoals andere secundaire kenmerken met of zonder therapie spontaan verdwijnen (Ghanem 2010; Hook 2017).

Meerdere jaren, meestal 5 tot 10 jaar, na het oplopen van de infectie met *T. pallidum*, kan een tweede vorm van neurosyfilis ontstaan, meningovasculaire syfilis genaamd, waarbij er inflammatie optreedt van de kleine en middelgrote bloedvaten van het centrale zenuwstelsel, resulterend in een trombose en infarct. De A. cerebri media en de A. basilaris zijn hierbij frequent betrokken. In tegenstelling tot patiënten met klassiek ischemisch vaatlijden zijn patiënten met deze vorm van neurosyfilis meestal jong en hebben zij geen cardiovasculaire risicofactoren (Ghanem 2010; Bhai & Lyons 2015; Hook 2017).

Nog later in het verloop van de infectie met *T. pallidum* kan een derde vorm van neurosyfilis ontstaan, parenchymale

**FIGUUR 1** Coronale FLAIR-MRI-opname van patiënt A. Bij opname was er matig uitgesproken atrofie voor de leeftijd (A); vijf maanden later was er duidelijk progressieve corticosubcorticale atrofie (B)



of laattijdige neurosyfilis, waarbij twee vormen onderscheiden worden: dementia paralytica en tabes dorsalis. Dementia paralytica is een vorm van progressieve dementie, die klassiek gepaard gaat met atrofie van frontale en temporale lobben, maar met sparen van de motorische, sensorische, alsook occipitale cortex. Deze vorm van neurosyfilis gaat het meest gepaard met psychiatrische symptomen, voornamelijk depressie, manie, delirium en psychose. Ook veranderingen qua persoonlijkheid zoals emotionele labiliteit, hyperseksualiteit, antisociaal gedrag en neiging tot sociale isolatie worden beschreven. Frequent voorkomende neurologische symptomen zijn afwijking ter hoogte van de pupillen, dysartrie en tremor ter hoogte van de aangezicht-, tong- en handspieren. Dementia paralytica ontstaat gemiddeld 15 tot 20 jaar na het optreden van de infectie (Hutto 2001; Ghanem 2010; Hook 2017; Munjal e.a. 2017; Eun e.a. 2018).

Tabes dorsalis wordt histopathologisch gekenmerkt door een progressief degeneratief proces ter hoogte van de dorsale ganglia en de posterieure hoorn van het ruggenmerg. Klinisch gaat dit gepaard met progressief verlies aan perifere reflexen, verstoorde vibratiezin en proprioceptie, als ook progressieve ataxie. Tabes dorsalis ontstaat gemiddeld 20 jaar na het oplopen van een infectie (Hutto 2001).

### Diagnostiek

Er zijn twee soorten serologische testen noodzakelijk om de diagnose van syfilis te stellen, die achtereenvolgens worden uitgevoerd. Als screening worden meestal de *rapid plasma reagin*(RPR)-test of de VDRL-test gebruikt. Aangezien deze kwantitatieve informatie verschaffen over de concentratie aan antistoffen, worden deze testen ook gebruikt om

de respons op therapie te volgen. De *fluorescent treponemal antibody absorption*- of FTA-Abs-test, wordt nadien uitgevoerd om het resultaat te valideren en fout-positieve uitslagen te vermijden (Ghanem 2010; Hook 2017).

Een reactieve VDRL-test op cerebrospinaal vocht wordt gezien als diagnostisch criterium voor neurosyfilis, echter, neurosyfilis kan niet uitgesloten worden bij een negatieve VDRL-test (Hutto 2001; Ghanem 2010). De aanwezigheid van een leukocytose, typisch voornamelijk lymfocyten, alsook een verhoogde hoeveelheid proteïne in het cerebrospinaal vocht, kan de diagnose van neurosyfilis ondersteunen (Ghanem 2010; Hook 2017).

MRI-bevindingen bij neurosyfilis zijn niet specifiek. Globale corticale atrofie is de radiografische bevinding die het meest wordt teruggevonden bij neurosyfilis. Er dient differentiaaldiagnostisch gedacht te worden aan neurosyfilis bij de aanwezigheid van een veranderde signaalintensiteit mediaal temporaal op MRI. De aanwezigheid van zowel atrofie als verbreding van de temporale hoorn kan neurosyfilis onderscheiden van herpesencefalitis (Nagappa e.a. 2013; Eun e.a. 2018).

### Screening

Hoewel neurosyfilis tot de differentiaaldiagnose van vele neuropsychiatrische beelden behoort en vaak over het hoofd gezien wordt, is het niet aangewezen om psychiatrische patiënten er systematisch op te screenen. Wel wordt geadviseerd om hoogrisicogroepen, zoals patiënten met een hiv-infectie of een andere seksueel overdraagbare aandoening, groepen die intraveneus drugs gebruiken, groepen met seksueel risicogedrag, mannen die seks hebben met mannen, alsook individuen bij wiens partner de

diagnose syfilis werd gesteld, te screenen op een infectie met *T. pallidum* (Gatchel e.a. 2015). In regio's met een hoge incidentie van syfilis dient men bovendien laagdrempeliger te screenen in de seksueel actieve populatie (Hutto 2001; Gatchel e.a. 2015).

Daarnaast is het aangewezen om bij alle atypische psychiatrische beelden, in het bijzonder bij afwezigheid van een eigen of familiale psychiatrische voorgeschiedenis, bedacht te zijn op een mogelijke neurosyfilis en hiervoor te screenen (Eun e.a. 2018).

## Behandeling

De voorkeursbehandeling voor primaire, secundaire en vroeg latente syfilis-infectie is 2,4 miljoen eenheden benzathinebenzylpenicilline éénmalig intramusculair. Deze behandeling geldt eveneens als preventieve behandeling voor alle recente seksuele partners van individuen met een vroegtijdig stadium van syfilis. Bij een laat latente syfilis-infectie dient wekelijks 2,4 miljoen eenheden benzathinebenzylpenicilline intramusculair toegediend te worden, gedurende 3 opeenvolgende weken. Aangezien er in deze latere stadia gewoonlijk geen letsels meer zijn, en dus weinig kans op besmetting, is er geen bewezen nut van een preventieve behandeling bij de seksuele partner, maar serologische screening is ten stelligste aan te raden (Hook 2017). Doxycycline en ceftriaxon zijn beide evenwaardige alternatieven in het geval penicilline niet gebruikt kan worden.

De behandeling van neurosyfilis dient te bestaan uit 18 tot 24 miljoen eenheden benzylpenicilline per dag, via een continu infuus of verdeeld over 6 dagdoses, gedurende 10 tot 14 dagen. Bij zwangere vrouwen wordt geen alternatief voor penicilline aangeboden, en wordt desensitisatie in geval van penicillineallergie aangeraden (Clement e.a. 2014; Hook 2017; Eun e.a. 2018).

De respons op de therapie wordt gecontroleerd via de VDRL-test op het serum. Respons wordt gedefinieerd als een viervoudige titerdaling. Voor primaire, secundaire en vroeg latente syfilis valt deze daling te verwachten 6 tot 12 maanden na therapie, voor laattijdige syfilis pas na 12 tot 24 maanden. Het uitblijven van een serologische respons kan wijzen op het falen van het ingestelde beleid of op herinfectie (Ghanem 2010; Clement e.a. 2014).

Hoewel behandeling met penicilline verdere progressie van neurosyfilis kan stoppen, heeft dit geen effect op cognitieve vermogens bij neurosyfilis op langere termijn, vermoedelijk ten gevolge van irreversibel verlies aan neuronen (Clement e.a. 2014; Moulton & Koychev 2015; Munjal e.a. 2017). De behandeling met psychotrope medicatie voor psychiatrische symptomen ten gevolge van neurosyfilis is symptomatisch (Sanchez & Zisselman 2007).

## CONCLUSIE

Onze casus toont dat neurosyfilis een plaats verdient in de differentiaaldiagnose van vele neuropsychiatrische beelden, zeker in geval van atypische klinische beelden. Voornamelijk een vorm van laattijdige neurosyfilis, dementia paralytica, gaat gepaard met psychiatrische symptomen waarbij stemmingsstoornissen en psychose frequent voorkomen. Aangezien deze laattijdige stadia veelal gekenmerkt worden door irreversibele neurologische schade, is het van belang dat clinici waakzaam blijven om de infectieziekte in een vroegtijdige fase te detecteren en te behandelen. Screening op *T. pallidum* is, naast beeldvorming, aangewezen bij alle atypische neuropsychiatrische beelden, in het bijzonder bij afwezigheid van een eigen of familiale psychiatrische voorgeschiedenis.

**LITERATUUR**

- Bhai S, Lyons JL. Neurosyphilis update: atypical is the new typical. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17: 1-6.
- Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* 2014; 312: 1905-17.
- Eun HS, Hae JY, Sang HK, Jung HP, Hyung-Jun Y. Psychotic mania as the solitary manifestation of neurosyphilis. *Ann Gen Psychiatry* 2018; 17: 1-4.
- Friedrich F, Aigner M, Fearn N, Friedrich ME, Frey R, Geusau A. Psychosis in neurosyphilis-clinical aspects and implications. *Psychopathology*. 2014; 47: 3-9.
- Gatchel J, Legesse B, Tayeb S, Murray E, Price B. Neurosyphilis in psychiatric practice: a case-based discussion of clinical evaluation and diagnosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37: 459-63.
- Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: e157-68.
- Hook EW 3d. Syphilis. *Lancet* 2017; 389: 1550-7.
- Hutto B. Syphilis in clinical psychiatry: a review. *Psychosomatics* 2001; 42: 453-60.
- Moulton CD, Koychev I. The effect of penicillin therapy on cognitive outcomes in neurosyphilis: a systematic review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015; 37: 49-52.
- Munjal S, Ferrando SJ, Freyberg Z. Neuropsychiatric aspects of infectious diseases: an update. *Crit Care Clin* 2017; 33: 681-712.
- Nagappa M, Sinha S, Taly AB, Rao SL, Nagarathna S, Bindu PS, e.a. Neurosyphilis: MRI features and their phenotypic correlation in a cohort of 35 patients from a tertiary care university hospital. *Neuroradiology* 2013; 55: 379-88.
- Sanchez FM, Zisselman MH. Treatment of psychiatric symptoms associated with neurosyphilis. *Psychosomatics* 2007; 48: 440-5.
- Wöhrl S, Geusau A. Clinical update: syphilis in adults. *Lancet*. 2007; 369: 1912-4.

**SUMMARY**

## Neurosyphilis: a historical disease with current relevance

**K. VAN HOE, H. VAN DEN AMEELE, L. VANOPDENBOSCH**

In the last few years, an increasing worldwide incidence in syphilis has been reported, mostly in the United States and Western Europe. Neurosyphilis is characterized by a wide differential diagnosis, which too often causes the disease to remain undetected for a long time. We report a case of a male patient with manic psychotic symptoms, in whom neurosyphilis was identified after elaborate diagnostic investigations. We give an overview of the disease process and correlations with psychiatric symptoms, diagnostics, screening and treatment.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)10, 720-724

**KEY WORDS** neurosyphilis, psychopathology, syphilis