

Protocol

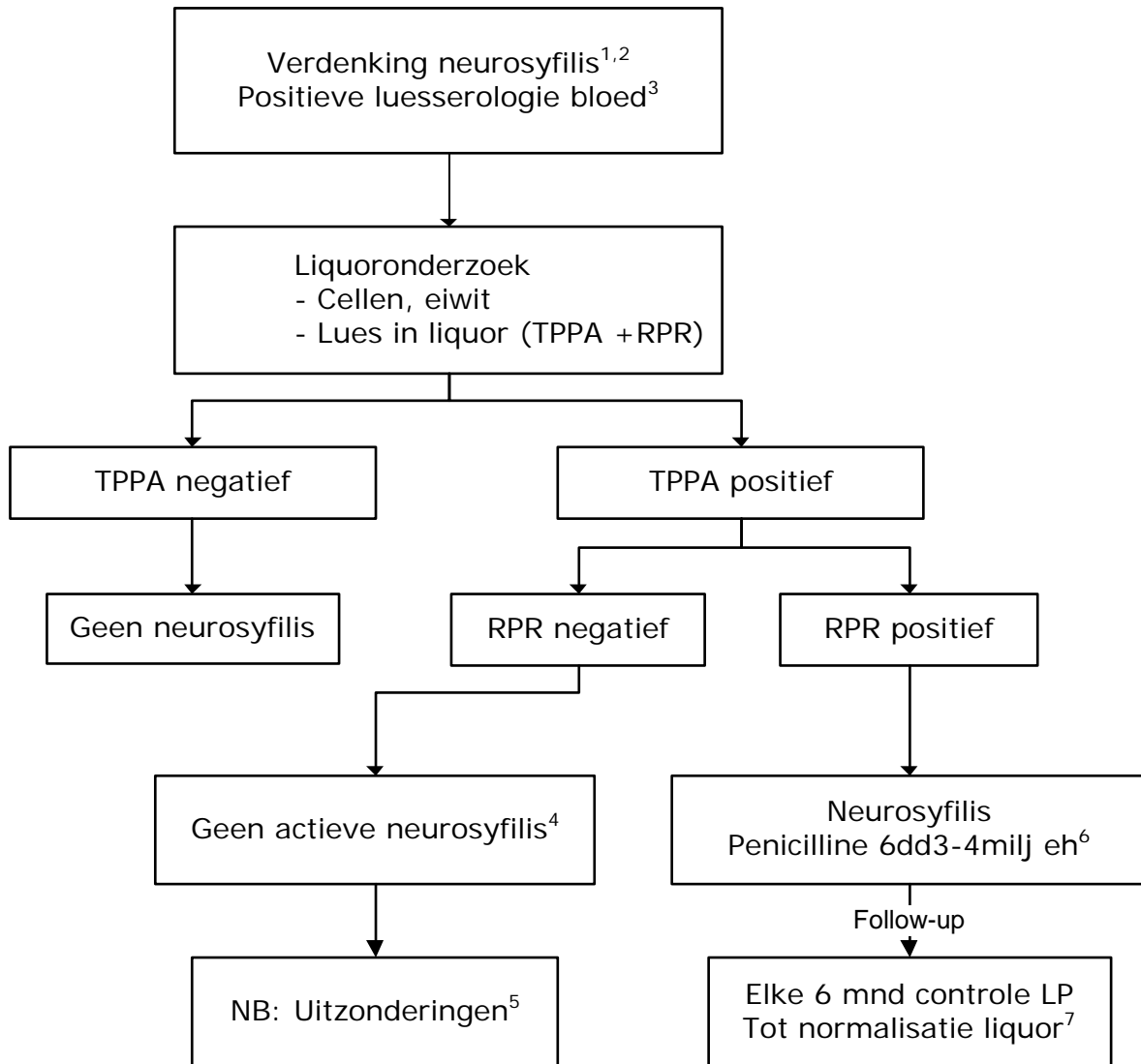
Diagnostiek en behandeling van neurosyfilis bij volwassenen

Revisie februari 2014:

J.M. Costerus, P.H.C. Kremer, Dr. R. van Ketel, Prof. Dr. P. Portegies, Dr. M.C. Brouwer

Eerdere versie:

P. Portegies, november 2002



1) Klinische verdenking neurosyfilis.

Neurosyfilis heeft een zeer heterogene presentatie. Bij positieve serologie in bloed en enige neurologische klachten of symptomen is er al een verdenking op neurosyfilis. Oculaire syfilis wordt beschouwd als neurosyfilis.

Typische ziektebeelden zijn:

- Acute luetische meningitis: meningeale prikkeling, hoofdpijn, koorts, misselijkheid en braken, fotofobie, hersenzenuwuitval, insulten.
- Meningovasculaire syfilis: infarcering met bijbehorende neurologische uitval.
- Parenchymateuze syfilis (15-25 jaar na primaire infectie): snel progressieve dementie, soms in combinatie met tremoren of dysartrie.
- Tabes dorsalis: syfilis van de achterstrengen en de nervi optici met gestoorde gnostische sensibiliteit, blaasdysfunctie, schietende pijn in de benen, paresthesieën, hypo- of areflexie, opticusatrofie, oogspierparese, Argyll- Robertson pupillen.
- Zeer zeldzaam: cerebrale gummata, granulomateuze infectiehaarden met eigenschappen van ruimte innemend proces.
- Oculaire syfilis: uveïtis met pijnlijk en rood oog en visusdaling.

2) Asymptomatische neurosyfilis.

Bij patiënten met syfilis kan een celreactie in de liquor optreden met positieve luesserologie zonder neurologische klachten of afwijkingen. Er is niet aangetoond dat behandeling van asymptomatische neurosyfilis de uitkomst verbetert. Er is geen indicatie is om bij syfilispatiënten zonder neurologische klachten een lumbaalpunctie te verrichten.

3) Positieve luesserologie bloed.

Standaard wordt een geautomatiseerde LTS serologie test gedaan. Als deze positief is wordt een TPPA in titer, een RPR in titer en een lues blot (ILS) als bevestigingstesten gedaan. Bij vervolgsra zal alleen een RPR in titer als ziekteactiviteits-marker c.q. therapie succes-marker worden bepaald.

Uitslag TPPA	Uitslag RPR	Interpretatie luesserologie
negatief	negatief	geen Treponema-infectie
positief	negatief	* vroege primaire of tertiaire syfilis * adequaat behandelde syfilis * andere Treponema-infectie * Borrelia-infectie
positief	positief	* syfilis (behandeld of onbehandeld) * andere treponemale ziekte

Enmaal per week zullen deze bepalingen worden verricht en aansluitend gerapporteerd.

4) Positieve liquor TPPA, negatieve RPR

Overeenkomstig met de luestesten in het bloed is er bij een positieve TPPA en negatieve RPR in de liquor het meest waarschijnlijk sprake van een adequaat behandelde neurosyfilis.

NB. Bij twijfel wordt geadviseerd om in het geval van een positieve TPPA en een negatieve RPR in liquor te overleggen met een van de neurologen van de neurologische infectieziekten en/of de medische microbiologie.

5) Negatieve luestesten in liquor

HIV: Voor de introductie van HAART is beschreven dat treponemale en niet-treponemale testen minder betrouwbaar zijn als diagnosticum bij een coinfectie met HIV. Sinds het gebruik van HAART en daarmee de afname van het aantal immuungecompromitteerde HIV-patiënten, zijn deze bevindingen op een enkele casusbeschrijving na niet meer geobserveerd. Derhalve wordt er vanuit gegaan dat de sensitiviteit en specificiteit van deze testen bij syfilis-infectie vergelijkbaar zijn, ongeacht het al dan niet bestaan van een co-infectie met HIV. Met name voor patiënten met onbehandelde HIV en laag CD4 getal (< 200 cellen $\cdot 10^6/L$) geldt dat wanneer middels treponemale en niet-treponemale testen de diagnose (neuro)syfilis niet bevestigd kan worden, maar de verdenking op basis van het klinisch beeld erg hoog blijft, wordt geadviseerd alternatieve diagnostische procedures in te zetten: donkerveldmicroscopie, een weefselbiopt of directe immunofluorescentie.

Tertiaire syfilis is tegenwoordig zeldzaam en is met huidige treponemale en niet-treponemale testen niet met zekerheid uit te sluiten. Bij hoge klinische verdenking en negatieve testen krijgt het celgetal en eiwitgehalte meer gewicht in de overweging om te behandelen, liquoronderzoek te herhalen of alternatieve diagnostische procedures in te zetten: donkerveldmicroscopie, een weefselbiopt of directe immunofluorescentie.

NB. Geadviseerd wordt bij elke patiënt waarbij syfilis wordt vast gesteld en de HIV status niet bekend is een HIV test te doen.

6) Behandeling.

Eerste keuze is benzylpenicilline 18-24 miljoen eenheden in 6 giften of per continu infuus gedurende 14 dagen. Bij een contra-indicatie voor penicilline kan ceftriaxon intraveneus worden toegediend in een dosering van 2000 mg eenmaal daags gedurende 10 tot 14 dagen. Hierbij moet echter wel gerealiseerd worden dat in geval van een penicilline-allergie er eventueel een kruisreactie met ceftriaxon kan bestaan.

Het advies is om de eerste paar giften in het ziekenhuis te geven in verband met mogelijke Jarisch-Herxheimer reactie. Dit is een acute inflammatoire reactie die ontstaat door de lysis van de syfilis bacteriën en presenteert zich met koorts, rillen, hypotensie, tachycardie, hyperventilatie, vasodilatatie, spierpijn en angst. Schattingen zijn dat het bij vergevorderde neurosyfilis (tertiair/quartenair) bij 50-75% van de patiënten voor kan komen. De behandeling kan thuis voortgezet worden met behulp van de thuiszorg door middel van een pompsysteem. Het is zaak dit tijdig in gang te zetten omdat de levertijd van de antibiotica (specifieke cassettes) soms enkele dagen kan zijn.

7) Follow-up

De RPR-titer in liquor dient na behandeling te dalen en wordt vaak negatief. Het eiwit in de liquor en de liquor RPR-titer normaliseren echter wel trager dan het celgetal in de liquor. Indien er na zes maanden geen afname van het celgetal wordt gezien of het celgetal of eiwit in de liquor na 2 jaar nog niet genormaliseerd is, moet falen van de behandeling of re-infectie overwogen worden. Marginale verhogingen van liquoreiwit kunnen hierbij geaccepteerd worden. Voor HIV positieve patiënten geldt dat een lichte pleiocytose in liquor aan de HIV infectie toegeschreven kan worden. In deze groep patiënten zal het celgetal niet in alle gevallen na twee jaar genormaliseerd zijn.

Referenties.

Dumaresq J, Langevin S, Gagnon S, Serhir B, Deligne B, Tremblay C, Tsang RSW, Fortin C, Coutlée F, Roger M. Clinical Prediction and Diagnosis of Neurosyphilis in HIV-Infected Patients with Early Syphilis. *J. Clin. Microbiol.* 2013, 51(12):4060.

Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 15;48(6):816–21.

Harding AS, Ghanem KG. The Performance of Cerebrospinal Fluid Treponemal-Specific Antibody Tests in Neurosyphilis: A Systematic Review. *Sexually Transmitted Diseases* 2012 Apr. 39 (4): 291-297.

HJC de Vries, GJJ van Doornum, CJ Bax et al. Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2e Lijn, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2012: pag 90-106, www.huidarts.info.

Levchik N, Ponomareva M, Surganova V, Zilberberg N, Kungurov N. Criteria for the Diagnosis of Neurosyphilis in Cerebrospinal Fluid: Relationships With Intrathecal Immunoglobulin Synthesis and Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier Dysfunction. *Sexually Transmitted Diseases* 2013 Dec. 40 (12): 917-922.

Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* 2007 Mar;34(3):141–4.

Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* 2004 Feb 1;189(3):369–76.

Van Zoest R, Portegies P. Neurosyphilis. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2013;8:178-184.

Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Reports Morb Mortal Wkly Rep Recomm Reports Centers Dis Control.* 2010 Dec 17;59(RR-12):1–110.