

Wichtige Differentialdiagnose

Syphilis: ein neuroinfektiologisches Chamäleon

Dr. med. Sabrina Humair^a, Dr. med. Vineeta Bansal Zweifel^b, Dr. med. Adrian Schmid^b, Prof. Dr. med. Sabine Sartoretti^c,
Dr. med. Matthias Greulich^d

Department Medizin, Kantonsspital Winterthur, Winterthur: ^a Klinik für Innere Medizin; ^b Medizinische Poliklinik und Infektiologie;

^c Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin; ^d Klinik für Neurologie

Hintergrund

Ein Schlaganfall im jüngeren Lebensalter ist selten und stellt das Behandlungssystem vor besondere diagnostische und therapeutische Herausforderungen. Die Ursachen sind heterogen und unterscheiden sich deutlich von denen älterer Patientinnen und Patienten. Neben nicht arteriosklerotischen Vasopathien sowie unterschiedlichen kardialen und mikroangiopathischen Ätiologien sollte auch an Drogenkonsum, Vaskulitiden oder Infektionen wie HIV oder Syphilis gedacht werden [1]. Gerade die Neurosyphilis stellt trotz des Erfolges der Penicillintherapie eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Die Entscheidung zur Durchführung einer Lumbalpunktion, die Interpretation von Liquorbefunden, klare diagnostische Richtlinien für Neurosyphilis, die Festlegung einer definitiven Therapie (einschliesslich Alternativen zu Penicillin) und die Vorgehensweise bei der Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit Neurosyphilis sind mit Unsicherheiten behaftet [2].

Fallbericht

Anamnese

Die notfallmässige Zuweisung des 39-jährigen Patienten erfolgte bei Verdacht auf einen akuten Schlaganfall aufgrund einer von seinen Mitarbeitenden bemerkten Sprachstörung mit Wortfindungsstörungen sowie leichten drückenden Kopfschmerzen seit dem Aufstehen. Fremdanamnestisch habe der Patient auf der Arbeitsstelle die Post nicht korrekt sortiert und Schwierigkeiten gehabt, die richtigen Worte zu finden. Den aus der Vorgeschichte bekannten Drogenkonsum negierte der Patient. Auch ver-

neinte er Infekte, Hautausschläge, Schleimhautveränderungen im Mund, genitale Beschwerden, wie zum Beispiel Ulzera, oder eine Hörstörung. Er berichtete über häufige Zeckenstiche, wobei er jedoch in den letzten Monaten keinen bemerkt habe. Gegen Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) war er vollständig geimpft. Im Verlauf der Hospitalisation berichtete der Patient des Weiteren, bis vor sechs Monaten repetitiv ungeschützten Sexualkontakt mit wechselnden Partnerinnen gehabt zu haben.

Klinischer Befund und Diagnostik

Auf der Notfallstation präsentierte sich ein kardiopulmonal stabiler, afebriler, voll orientierter Patient mit leicht verzögerter Spontansprache und Benennungsstörungen bei komplexen Begriffen im Sinne einer leichten expressiven Aphasie bei intaktem Lesen und Sprachverständnis. Zusätzlich fiel eine leichte psychomo-

torische Verlangsamung auf. Die «National Institutes of Health Stroke Scale» (NIHSS) bei Eintritt lag bei 1/42 Punkten. Begleitend bestanden leichte holozepale Kopfschmerzen, ein Donnerschlagkopfschmerz wurde verneint.

Computertomographisch zeigte sich eine diskrete Perfusionsminderung im hinteren Media- und Posteriorstromgebiet links (Abb. 1). Die CT-Angiographie ergab entsprechend Kaliberunregelmässigkeiten mit Vasospasmen der peripheren Media- und Posterioräste.

Im Tox-Screening waren Cannabis sowie Amphetamin positiv. Unter Annahme einer zerebralen Ischämie nahmen wir den Patienten zur Komplexbehandlung auf die Stroke Unit auf und vermuteten zunächst ein reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom im Rahmen einer Amphetaminintoxikation.

Im ergänzenden Magnetresonanztomogramm (MRT) des Schädels (Abb. 2) liess sich

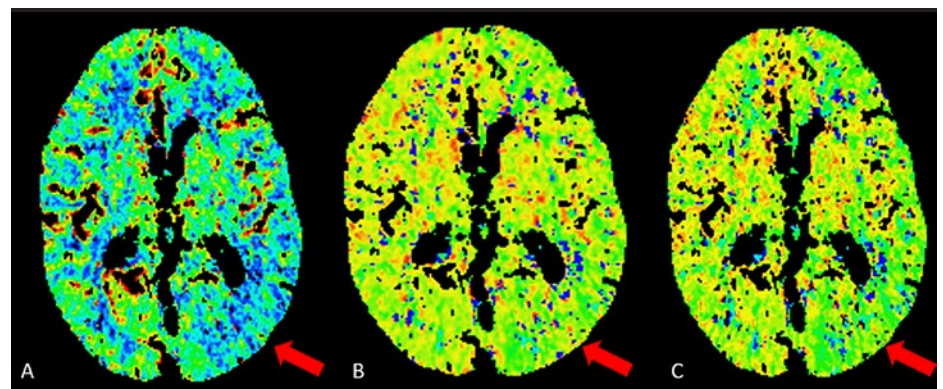


Abbildung 1: Perfusions-Computertomogramm des Schädels (Axialschnitte) mit **A**) zerebralem Blutfluss (CBF) und mit **B**) «mean transit time» (MTT) sowie mit **C**) «time to peak» (TTP). Die roten Pfeile weisen auf temporo-okzipitale Areale mit vermindertem CBF (blaue Farbe) und verlängerter MTT und TTP (grüne Farbe) im Media- und Posteriorstromgebiet links hin, vereinbar mit einer Durchblutungsstörung (Perfusionsdefizit) im Media- und im Posteriorstromgebiet links.

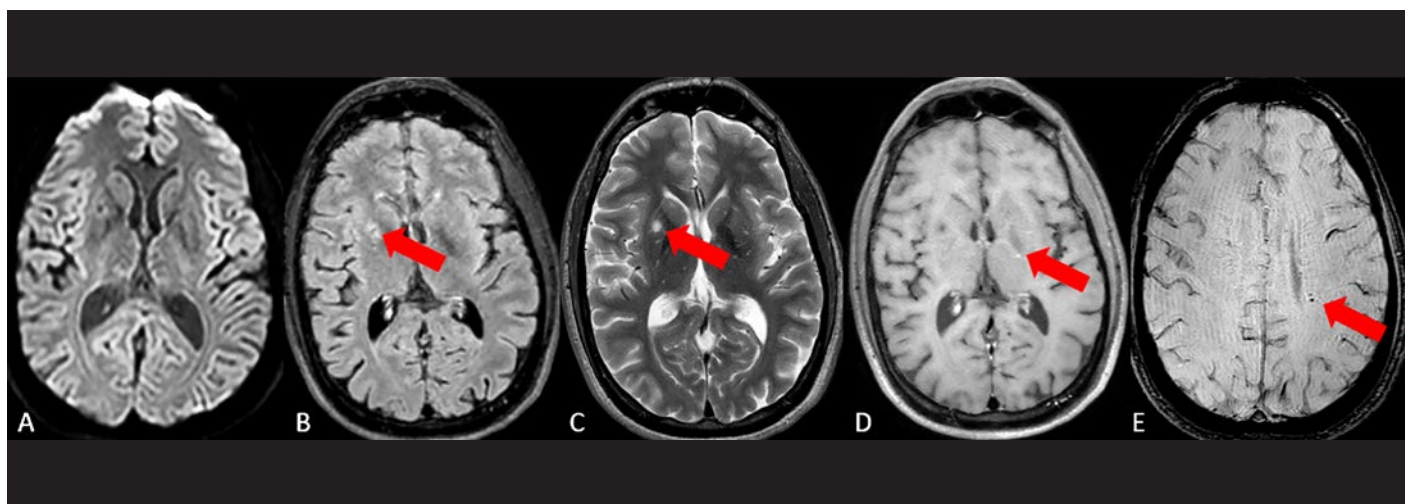


Abbildung 2: Magnetresonanztomogramm des Schädels (Axialschnitte): Diffusionsgewichtete Aufnahme ohne Diffusionsstörung (A). Chronischer kleiner lakunärer ischämischer Infarkt im Nucleus lentiformis rechts (roter Pfeil auf axialer FLAIR-Aufnahme B und auf axialer T2-gewichteter Aufnahme C). Kleine, punktförmige Kontrastmittelanreicherung im Crus posterius capsulae interna links auf T1-kontrastmittelverstärkter Spin-Echo-Aufnahme (roter Pfeil in D) bei Kleingefässvaskulitis. Kleine Mikrobloodungen im Centrum semiovale links (roter Pfeil in E) als Folge der Kleingefässvaskulitis.

Tabelle 1: Liquorbefund des Patienten

Parameter	Referenzbereich	Messwerte
Zellzahl Liquor		
Zellzahl	<5/μl	128
Erythrozyten	×10 ⁶ /μl	0
Polynukleäre Zellen maschinell	/μl	17
Mononukleäre Zellen maschinell	/μl	111
Mikroskopische Zelldifferenzierung Liquor		
Neutrophile	%	21,5
Eosinophile	%	0,5
Basophile	%	0
Monozyten	%	7,5
Lymphozyten	%	70,5
Plasmazellen	%	0
Andere Zellen	%	0
Liquor-Chemie/Liquorproteine		
Glukose / Liquor	2,2–3,9 mmol/l	2,3
Laktat / Liquor	<2,1 mmol/l	3,1
Totalprotein / Liquor	<450 mg/l	848
Albumin / Liquor	<350 mg/l	450
IgG / Liquor	<34 mg/l	218
IgA / Liquor	<5 mg/l	36
IgM /Liquor	<1,3 mg/l	18,3

Im Liquor zeigten sich eine lymphozytäre Pleozytose mit 128 Zellen/μl, erhöhte Protein-, verminderte Glukose- und erhöhte Laktatwerte. Des Weiteren fand sich eine intrathekale IgA-, IgM- und IgG-Synthese.

Tabelle 2: Ergebnisse des *Treponema pallidum*-Partikel-Agglutinationstests (TPPA) des Patienten in Serum und Liquor

Syphilisserologie Serum

RPR	↑ ↑ 1:128
TPPA	↑ ↑ 1:20480
T. p. IgG-ELISA	↑ ↑ >3,5
T. p. IgM-ELISA	↑ ↑ >3,5

Syphilisserologie Liquor

RPR	↑ ↑ 1:8
TPPA	↑ ↑ 1:2560
T. p. IgG	↑ ↑ >3,5
SPHA-IgM	↑ ↑ 1:16

↑: schwach reaktiv; ↑ ↑: reaktiv; ELISA: 0–0,79 = nicht reaktiv.
Der TPPA war mit einem Titer von 1:20480 im Serum und einem Titer von 1:2560 im Liquor positiv, was für eine eindeutige Neurosyphilis sprach.
ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay; RPR: Rapid Plasma-Reagin; T. p.: *Treponema pallidum*; SPHA: Solid-Phase-Haemadsorption-Assay.

keine akute Ischämie nachweisen, allerdings fanden sich einzelne chronisch-lakunäre Infarkte (Abb. 2B und C) sowie Mikroblutungen (Abb. 2E). Zusätzlich zeigten sich MR-angiographisch Kaliberunregelmässigkeiten der kleinen Hirngefässe.

Duplexsonographisch stellten sich die Gefässe unauffällig dar ohne Hinweise auf Vasospasmen der grösseren hirnversorgenden Arterien. Das Elektroenzephalogramm (EEG) war leicht allgemeinverändert mit «frontal intermittent rhythmic delta activity» (FIRDA) im Sinne einer diffusen Enzephalopathie.

Zur Abgrenzung einer Vaskulitis des Zentralnervensystems (ZNS) haben wir noch erweiterte Abklärungen mit Vaskulitis-Screening, Lues- sowie HIV-Serologie ergänzt. Hier liessen sich überraschenderweise *Treponema pallidum*-Antikörper im Serum nachweisen, die HIV-Serologie war negativ. Im Liquor zeigte sich eine lymphozytäre Pleozytose mit 128 Zellen/μl, erhöhtem Protein, verminderter Glukose und erhöhtem Laktat (Tab. 1). Des Weiteren fand sich eine intrathekale IgA-, IgM- und IgG-Synthese bei leichter Blut/Liquor-Schrankenstörung (Tab. 1).

In der ergänzenden Lues-Serologie war der *Treponema pallidum*-Partikel-Agglutinationstest (TPPA) im Serum mit einem Titer von 1:20 480 und im Liquor mit einem Titer von 1:2560 positiv (Tab. 2), was für eine Neurosyphilis sprach.

Die Borrelien-Serologie zeigte eine alleinige Positivität für Antikörper gegen p41 (Flagellin-Protein), die typisch für eine Kreuzreaktion mit *Treponema pallidum* oder anderen begeisselten Bakterien ist.

Diagnose und Therapie

In Zusammenschau der Befunde diagnostizierten wir eine meningovaskuläre Neurosyphilis und initiierten eine antibiotische Therapie mit Penicillin intravenös. Bei ansonsten fehlender Indikation für eine stationäre Therapie konnte die intravenöse Antibiotikabehandlung des Patienten im Verlauf ambulant mittels Elastomerpumpe im Rahmen unseres «Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy»-(OPAT-) Programms abgeschlossen werden.

Klinisch zeigte sich nach zweiwöchiger intravenöser Therapie ein guter Verlauf. In einer serologischen Kontrolle sechs Monate nach Therapie liess sich als Zeichen der Abheilung eine vierfache Reduktion des Rapid-Plasma-Reagin-(RPR-)Titters nachweisen.

Diskussion

Die Infektion des ZNS mit *Treponema pallidum*, dem Erreger der Syphilis, ist seit Jahrhunderten ein Ärgernis für Medizinerinnen und Mediziner. In der präantibiotischen Ära wurden Erkrankte oft seriellen Lumbalpunktionen unterzogen, um die therapeutische Wirksamkeit von Arsen zu beurteilen. Arsen und alle anderen Therapien, die vor der Entdeckung des Penicillins eingesetzt wurden, konnten die Patientinnen und Patienten jedoch nicht heilen [2, 3]. Mit dem weit verbreiteten Einsatz der Penicillintherapie nach dem Zweiten Weltkrieg sanken die Syphilisraten für mehrere Jahrzehnte dramatisch [2, 4]. Die Neurosyphilis, die einst so häufig war, dass sie in der präantibiotischen Ära schätzungsweise 10–20% der Spitalweisungen ausmachte, wurde zu einer seltenen Diagnose [2]. Mit dem Aufkommen der HIV-Infektion in den frühen 1980er Jahren wurde weltweit ein Wiederauftreten der Syphilis beobachtet und viele Berichte aus den 1980er sowie frühen 1990er Jahren deuteten auf eine schnellere Progression der Infektion mit *Treponema pallidum* zu einer ZNS-Erkrankung in dieser Patientenpopulation hin.

Weltweit erkranken zurzeit circa 5,6 Millionen Menschen jährlich an Syphilis, vor allem in Afrika [7]. 2019 wurden in der Schweiz dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) 1046 neue Syphilisfälle gemeldet, was im Durchschnitt der zwei Vorjahre lag. Betroffen waren wesentlich homo- und bisexuelle Männer sowie Sexarbeiterinnen [8].

Zur Therapie der Neurosyphilis bedarf es einer zweiwöchigen intravenösen Penicillin-

therapie [9]. Letztere kann, bei Fehlen weiterer Indikationen für eine stationäre Behandlung, ambulant im Rahmen eines OPAT-Programms durchgeführt werden, was die Bettenauslastung und Spalkkosten reduziert [10], das Risiko nosokomialer Infektionen senkt und die Patientenzufriedenheit deutlich steigert [11].

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Abklärung von Schlaganfall-verdächtigen Symptomen bei jüngeren Patientinnen und Patienten stellt aufgrund der heterogenen Ursachen eine besondere diagnostische Herausforderung dar.
- Infektiöse Ursachen sind hier eine wichtige Differentialdiagnose. Lues-, HIV- und Borrelien-Serologien sollten in einem Vaskulitis-Screening nicht vergessen und eine Lumbalpunktion sollte niederschwellig durchgeführt werden.
- Die Syphilis bleibt ein Chamäleon der Medizin und sollte differentialdiagnostisch immer in Erwägung gezogen werden.
- Der einzige Nachweis von Antikörpern gegen p41 (Flagellin-Protein) in der Borrelien-Serologie ist typisch für eine Kreuzreaktion mit *Treponema pallidum* oder anderen begeisselten Bakterien.

Korrespondenz

Dr. med. Sabrina Humair
Permanence Winterthur
Bahnhofplatz 5
CH-8400 Winterthur
sabrina.humair[at]gmail.com

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2023.09157>.



Dr. med. Sabrina Humair
Klinik für Innere Medizin, Department
Medizin, Kantonsspital Winterthur,
Winterthur