

Neurosyphilis jako příčina ischemické cévní mozkové příhody

MUDr. Kamil Slowik¹, MUDr. Radka Neumannová², MUDr. Jiří Neumann¹

¹Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z., Chomutov

²Kožní oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z., Chomutov

Syphilis je chronické systémové onemocnění, které se projevuje pestrou škálou příznaků především na pohlavních orgánech, ale postiženy bývají i systémy kardiovaskulární, nervový, kožní nebo pohybový. K postižení centrální nervové soustavy může dojít kdykoliv během primárního, sekundárního nebo terciárního stadia syphilis. Časně formy neurosyphilis v současné době převažují, pozdní parenchymatózní komplikace se vyskytují vzácně. Meningovaskulární syphilis se zpravidla manifestuje 5–7 let po primárním stadiu a představuje jednu z vzácných příčin cerebrovaskulárních onemocnění u mladších osob. V diagnostice má stěžejní význam nejen vyšetření mozku a mozkových tepen zobrazovacími metodami, ale také komplexní rozbor mozkomíšního moku. Základním lékem je benzylpenicilin. Prezentujeme případ 52letého muže s neurosyphilis, která se projevila akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou ve vertebrobasilárním povodí při obliteraci basilární tepny.

Klíčová slova: neurosyphilis, meningovaskulární syphilis, ischemická cévní mozková příhoda, obliterace basilární tepny.

Neurosyphilis as a cause of ischaemic stroke

Syphilis is a chronic systemic disease which is manifested by a wide range of signs and symptoms, particularly in the sex organs, but it also affects the cardiovascular, nervous, integumentary, or musculoskeletal systems. An involvement of the central nervous system may occur at any point of the primary, secondary, or tertiary stages of syphilis. Early forms of neurosyphilis currently prevail, with late parenchymal complications occurring rarely. Meningovascular syphilis typically presents five to seven years after the primary stage, and is among the rare causes of cerebrovascular disease in younger individuals. Imaging of the brain and cerebral arteries as well as a comprehensive cerebrospinal fluid analysis are of crucial importance for the diagnosis. Benzylpenicillin is the principal drug. A case report is presented of a 52-year-old man with neurosyphilis manifested by acute ischaemic stroke in the vertebrobasilar territory in the setting of basilar artery occlusion.

Key words: neurosyphilis, meningovascular syphilis, ischaemic stroke, basilar artery occlusion.

Úvod

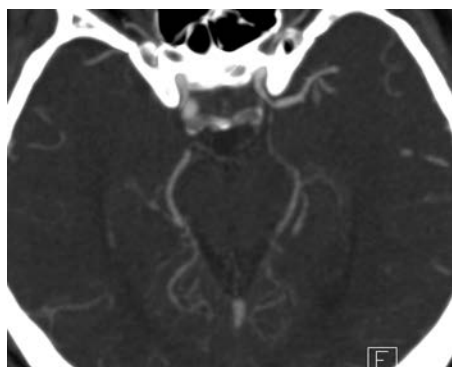
Syfilitická infekce centrální nervové soustavy (CNS) je závažné onemocnění, které se může rozvinout během kteréhokoliv stadia syphilis. Vznik a vývoj postižení CNS není dosud plně objasněn. Předpokládá se jak invazita *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (*T.p.p.*), tak i stav a průběh imunitní reakce infikovaného jedince (Ghanem, 2010; Vaňousová et al., 2012). Do CNS je bakterie *T.p.p.* schopna proniknout již v prvních

hodinách po vstupu do organismu, proto se neurologické a psychiatrické symptomy mohou objevit již v časně fázi onemocnění. Časná neurosyphilis postihuje hlavně likvorový kompartment a meninges. K časným formám patří neuroinvasze, asymptomatická neurosyphilis a akutní syfilitická meningitida. Pozdní neurosyphilis se rozvine v řádu roků až desítek let od primárního stadia a je spojena s postižením mozkových plen, mozkového parenchymu nebo tepen mozku a míchy.

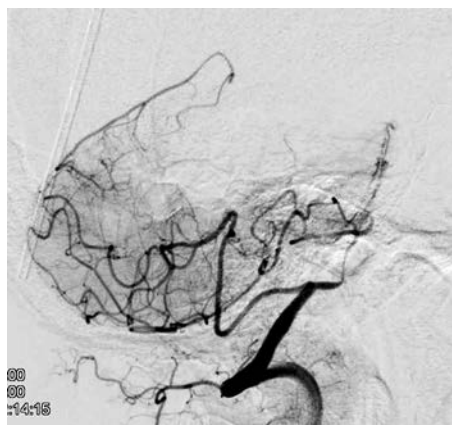
Klinickými projevy jsou meningovaskulární a parenchymatózní syphilis, nicméně i v tomto období může být přítomna asymptomatická forma (Ghanem 2010; Marra 2009; Vaňousová et al., 2012; Vodička, 2015).

Meningovaskulární syphilis (MVS) se obvykle klinicky manifestuje během deseti let od počáteční infekce *T.p.p.* s maximem výskytu mezi pátým až sedmým rokem. MVS je infekční vaskulitida CNS, jejímž závažným důsledkem je arteriální obliterace vedoucí

Obr. 1. CTA rekonstrukce (maximum intensity projection, MIP) v oblasti vrcholu AB zobrazuje absenci segmentu P1 obou ACP, periferie těchto tepen se plní přes kolaterální oběh



Obr. 2. DSA pravé AV v bočné projekci ukazuje filiformní stenózu distálního segmentu V4, preokluzi proximální AB až do úrovně odstupů a. cerebelli inferior anterior; v dalším průběhu se AB neplní a je zobrazena síť vasa vasorum ve stěně AB



k mozkovým a spinálním infarktům. K obliteraci tepen CNS velkého, středního a malého kalibru dochází na podkladě imunokomplexy zprostředkovaného zánětlivého poškození cévních stěn. Jedná se o endarteritidu s perivaskulárním zánětem (Heubnerova arteritis u tepen středního i většího kalibru a Nissl-Alzheimerova arteritis u malých intrakraniálních tepen). Syfilitické poškození mozku nemá patognomický obraz při angiografickém vyšetření, nicméně zpravidla jsou zasaženy tepny v teritoriu arteria cerebri media, arteria basilaris a výjimkou nejsou ani vícečetné intrakraniální stenózy a okluze. Diagnostika MVS je založena na sérologickém průkazu syfilisu u relativně mladších pacientů s akutními neurovaskulárními syndromy a je podpořena abnormálním likvorovým nálezem s proteinocytologickou asociací s pozitivními specifickými i nespecifickými testy (Behrouz et al., 2011; Ghanem, 2010; Marra, 2009).

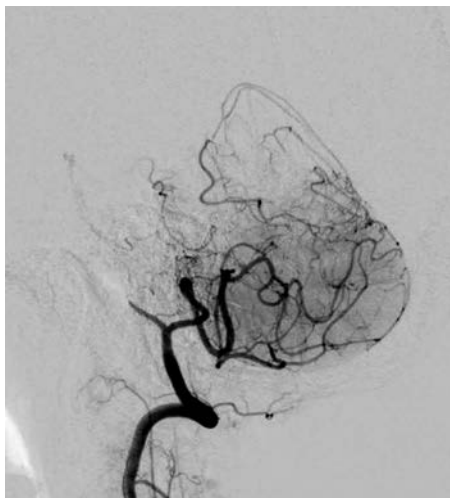
Kazuistika

Muž, 52 let, byl přijat na naše neurologické oddělení v květnu 2017 pro 24 hodin trvající kolísavou slabost pravostranných končetin a pocit nestability. Muž byl zaměstnán jako řidič pracovního vozíku. Vojenskou prezenční službu absolvoval bez omezení. Kouřil 20 cigaret denně a uváděl pravidelný abúzus alkoholu (pět piv denně). V minulosti se léčil pro vředovou chorobu gastroduodena, jiná sledovaná interní a neurologická onemocnění negoval. Neléčil se pro arteriální hypertenzi, hyperlipidemii nebo diabetes mellitus (DM). Nikdy neměl kardiální potíže ani arytmii. Pravidelně žádné léky neužíval. V osobní anamnéze nicméně stojí za zmínku stav zmatenosti a parestezie pravé tváře v lednu 2017, což bylo při vyšetření v místě bydliště spojováno s možným abstinčním syndromem (pacient tyto potíže bagatelizoval a další vyšetření odmítl). Při podrobnějším šetření se ukázalo, že se mohlo jednat o afázii. Rodinná a epidemiologická anamnéza byly bezvýznamné.

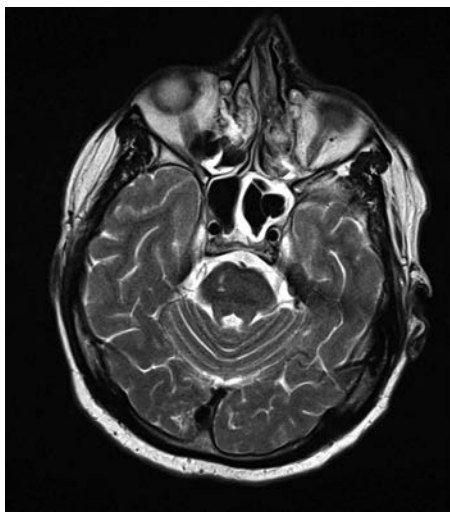
Při vstupním vyšetření pacient spolupracoval a byl orientovaný všemi modalitami. Řeč byla lehce dysartrická. V topickém nálezu byla přítomna centrální paréza pravého lícního nervu, těžká paréza pravé horní končetiny, středně těžká paréza pravé dolní končetiny a lehká ataxie levé dolní končetiny, NIHSS skóre = 7 bodů. Interní fyzikální nálezy byly v mezích normy, krevní tlak (TK) byl 155/80 mmHg. Muž byl přiměřeně výživy, afebrilní a kardiopulmonálně kompenzovaný. Akutní vyšetření mozku výpočetní tomografií (CT) prokázalo subakutní hypodenzitu v levé polovině pontu vel. 9×9 mm, drobnou postischemickou pseudocystu vel. 8×8 mm v bazálních gangliích vpravo, chronické ischemické změny oboustranně a kortikální atrofii středního stupně. Při CT angiografickém vyšetření (CTA) byla zjištěna okluze segmentů V3, V4 pravé arteria vertebralis (AV), okluze arteria basilaris (AB) v celém rozsahu, okluze segmentů P1 obou arteria cerebri posterior (ACP) a okluze segmentu A2 pravé arteria cerebri anterior (ACA). Biochemické vyšetření séra, krevní obraz a koagulace byly v normě. Pacient byl transportován do KCC, kde byla provedena digitální subtrakční angiografie (DSA) vertebro-bazilárního povodí, která prokázala filiformní

stenózu pravé AV, okluzi levé AV a okluzi AB s dobře rozvinutým kolaterálním oběhem. Mechanická trombektomie nebyla indikována. V rámci včasné sekundární prevence byl podán i.v. Kardegic 0,5 g a následně p.o. duální antiagregace (kyselina acetylsalicylová 100 mg + klopidoogrel 75 mg denně) a ro-suvastatin 20 mg denně. Kontrolní CT mozku neprokázalo další patologie. Po dobu hospitalizace byl TK v mezích normy, také glykemický profil byl bez odchylky svědčící pro poruchu glukózové tolerance nebo DM. Homocystein byl 9,3 μmol/l (norma). Vyšetření na hyperkoagulační stavy neprokázalo trombofilii. Bylo doplněno i neurosonologické vyšetření, které prokázalo výše uvedené obliterace AV, AB a změny v oblasti karotických sifonů, dle vyšetřujícího lékaře by nález mohl odpovídat vaskulitidě tepen středního kalibru. Za hospitalizace na neurologické JIP byl při monitorování EKG zachycen paroxysmus fibrilace síní (FS), což bylo následně verifikováno Holterovským monitorováním EKG, při kterém byl též zaznamenán jeden paroxysmus FS. Duální antiagregace byla nahrazena antikoagulační léčbou warfarinem. Při standardním transtorakálním ECHO srdce se zjistila hraniční klidová funkce levé komory, jiné změny nebyly zjištěny. U každého nově přijatého pacienta je na našem oddělení prováděn sérologický screening na syfilis, stejně tomu bylo i v tomto případě. V průběhu hospitalizace byl následně z laboratoře nahlášen pozitivní screening na syfilis (ELISA testy třídy IgM a IgG). Současně byl vzorek zaslán do Národní referenční laboratoře pro diagnostiku syfilisu Státního zdravotního ústavu (NRL SZÚ), kde byla zjištěna pozitivita VDRL mikro v titru 1 : 16, pozitivita TP-PA, TPHA, FTA-ABS IgG a rovněž pozitivní byly treponemové protilátky třídy IgM stanovené pomocí testu 19S SPHA v titru 1 : 8. Pacient byl vyšetřen dermatovenerologem, kterému popíral jakékoliv rizikové sexuální chování a negoval změny na kůži či v oblasti genitálu (až s odstupem přiznal nechráněný pohlavní styk s neznámou „sexuální pracovnící“ před sedmi lety). Dalším krokem bylo provedení lumbální punkce s biochemickým a cytologickým vyšetřením likvoru s nálezem proteinocytologické asociace s lymfocytární pleocytózou a s přítomností výraznější aktivity buněk monocytární řady (bílkovina

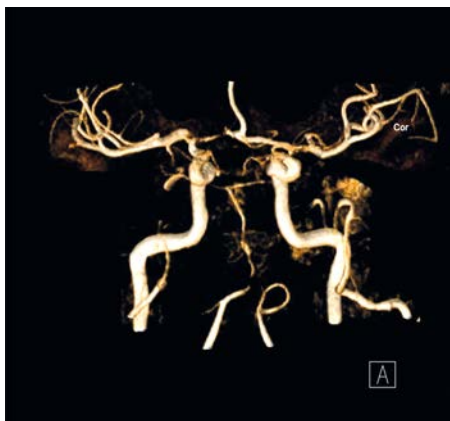
Obr. 3. DSA levé AV v bočné projekci ukazuje okluzi AV vlevo a píální kolaterální oběh do povodí a. cerebelli inferior anterior; zleva se kmen AB neplní; přítomny jsou píální kolaterály i pro levou a. cerebelli superior



Obr. 4. MR mozku; ischemické změny v pravé polovině mozkového kmene

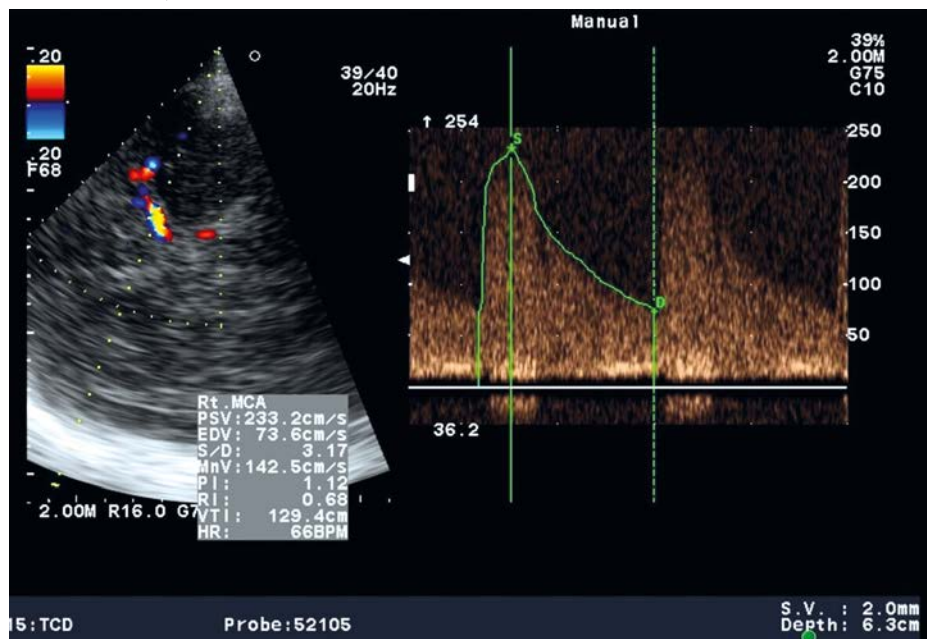


Obr. 5. MRA rekonstrukce (volume rendering technika, VRT) v koronárním pohledu zobrazuje těžké postižení soutuoku obou AV a proximální poloviny AB



2,09 g/l, lymfocyty 1 248 buněk/3 μ l). V likvoru byla rovněž zjištěna přítomnost specifických protilátek třídy IgM a IgG proti *T.p.p.* a třídy

Obr. 6. Transkraniální dopplerovská sonografie se středně významnou stenózou distálního karotického sifonu a středně významnou stenózou odstupe pravé ACM



IgG v séru (IgM v séru byly negativní) testem Western blot (WB). Isoelektrickou fokuzací likvoru a krve bylo provedeno i vyšetření intratékální oligoklonální syntézy imunoglobulinů s nálezem vysoké syntézy IgM, IgA, IgG, FLC-kappa a FLC-lambda. Nálezy v likvoru a v séru byly konzultovány v NRL SZÚ s opakovanou pozitivitou sérologie v krvi (VDRL mikro v titru > 1:32, TP-PA, TPHA a 19S IgM SPHA v titru 1:16). Toto vedlo ke stanovení diagnózy neurosyfilis. Další cílená vyšetření neprokázala pozitivitu HIV, hepatitid A, B, C, chlamydií, a ani žádné další infekční, především pohlavně přenosná onemocnění. Oční vyšetření včetně očního pozadí bylo normální. Při provedeném vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) byly patrné dvě postischemické pseudocysty v mozkovém kmeni a několik dalších drobných pseudocyst supratentoriálně (obrázek 3). Při MR angiografii byl nález na mozkových tepnách obdobný jako při DSA (obrázek 4).

Léčba byla zahájena i.v. podáváním benzylpenicilinem (Penicilin G) 5 MIU à 6 h po dobu 14 dnů + Hydrocortison 200 mg i.v. v prvních třech dnech. Následovala i.m. aplikace depotního penicilinu (Retarpen 2.4 MIU), což bylo opakováno za 7 a 14 dnů. Během hospitalizace se klinický stav pacienta zlepšil s významnou regresí neurologického deficitu. Při propuštění měl pacient lehkou pravostrannou hemiparézu, byl samostatně mobilní a soběstačný pro běžné denní úko-

ny (modifikovaná Rankinova škála, mRS = 2). I během ambulantní léčby včetně rehabilitace neurologický deficit nadále ustupoval, za tři měsíce po iCMP byla mRS = 1. V dalším průběhu se pacient vrátil do práce, a to na pozici vrátného. Žije se stálou partnerkou.

Kontrolní neurosonologické vyšetření s odstupem tří a devíti měsíců od léčby prokázalo zlepšení toků v AV a ACP oboustranně při chronické okluzi AB, zlepšen byl i nález v obou karotických sifonech. Kontrolní vyšetření likvoru proběhlo po půl roce od léčby s nálezem ustupující serózní zánětlivé reakce (bílkovina 1,06 g/l, lymfocyty 27 buněk/3 μ l), mírně se snížila oligoklonální intratékální syntéza IgG, IgA, IgM, FLC-kappa, FLC-lambda, ale přetrvávala pozitivita specifických protilátek třídy IgG a IgM včetně metody WB. Po konzultaci s NRL SZÚ bylo indikováno přeléčení i.v. ceftriaxonem 2 g à 24 h po dobu 21 dní doplněné pulzem i.v. methylprednizolonu 5 × 250 mg à 24 h. Další kontrolní vyšetření likvoru bylo provedeno za půl roku s dalším ústupem serózního zánětu (bílkovina 0,83 g/l, lymfocyty 61 buněk/3 μ l), dále vymizela pozitivita specifických protilátek IgM a jen hraniční byla intratékální oligoklonální syntéza protilátek IgG, IgA, IgM, FLC-kappa a lambda. V krvi došlo ke snížení titru VDRL mikro pod 1:32. Kontrolní MRI mozku a MRA s odstupem jednoho roku byly stacionární. V únoru 2019 byl pacient na náš popud přešetřen na

Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí se závěrem meningovaskulární forma neurosyfilis. Další ATB terapie nebyla indikována a bylo doporučeno opakovat vyšetření likvoru z lumbální punkce. V likvoru přetrvávala proteinocytologická asociace s mírnou lymfocytární pleocytózou (bílkovina 0,77 g/l, lymfocyty 41 buněk/3 µl). Při cytologickém vyšetření byla zjištěna převaha lymfocytů (asi 10 % bylo aktivovaných), málo četné monocytů a ojedinělé neutrofilní granulocyty se segmentovaným jádrem. Přetrvávala absence přítomnosti specifických protilátek ve třídě IgM proti *T. p. p.* v likvoru i krvi.

Diskuze

Neurosyfilis tvoří vzácnou skupinu nemocí CNS s variabilním průběhem a rozmanitými klinickými obrazy včetně fokálních neurologických symptomů. Naši kazuistikou jsme chtěli upozornit nejen na ojediněle se vyskytující MVS, ale také na možné diagnostické a etiologické rozpaky pokud je náhle vzniklý fokální neurologický deficit prvním klinickým projevem do té doby neznámé infekce *T. p. p.* Důvodem je též současná nepříznivá epidemiologická situace, kdy s nárůstem syfilis stoupá i počet neléčených nebo nedostatečně léčených pacientů, a tím zvýšené riziko syfilitické infekce CNS. Situaci rovněž komplikuje fakt, že k postižení CNS nedochází u každého nakaženého pacienta, přičemž klinicky manifestní neurosyfilis se rozvine přibližně u 5–10 % neléčených pacientů (Behrouz et al., 2011; Vaňousová et al., 2012).

MVS je endarteritida mozkových a míšních tepen, která vede k trombózám a infarktům. V době před nástupem ATB do běžné klinické praxe postihovala MVS 3,2–15 % neléčených syfilitických pacientů (Hooshmand et al., 1972; Ghanem, 2010; Merritt et al., 1946; Moore 1943). V současné literatuře nacházíme převážně kazuistická sdělení (Barragán et al., 2018; Donald et al., 1987; Han et al., 2004). MVS nemá žádnou typickou klinickou manifestaci ani patognomické nálezy při zobrazovacích vyšetřeních, jako je CT či MRI. Jedním ze specifických rysů MVS je výskyt mozkových nebo míšních infarktů u mladších osob (zpravidla < 50 let), které obvykle nemají žádné klasické cerebrovaskulární rizikové faktory. V práci

Merritta z roku 1946 bylo 75 % pacientů s MVS mladších 50 let. Časně klinické příznaky mohou být nespecifické pod obrazem bolesti hlavy, závratí, podrážděnosti, únavy či nespavosti. U více než 75 % pacientů s MVS se jedná o náhlý vznik fokálních neurologických příznaků (Ghanem, 2010).

Případ našeho pacienta je v mnoha znacích podobný dříve publikovaným případům MVS. Jednalo se o 52letého muže, který kromě kouření a pravidelného abúzu alkoholu neměl žádné „klasické“ vaskulární rizikové faktory. Fokální neurologické příznaky se rozvinuly náhle, stejně jako u akutní iCMP jakékoliv jiné etiologie. Zajímavým nálezem byly mnohočetné tepenné stenózy a okluze s postižením AV, AB, obou ACP a pravé ACA. Tento nález nebyl typický ani pro 52letého kuřáka a naznačoval možnost vzácnější etiologie, především arteritidy s následnými trombózami s obliterací tepen a mozkovými infarkty. K úvaze o MVS nás však tento nález v době přijetí nevedl, navíc se jednalo o pacienta, který nevykazoval známky rizikového sexuálního chování. Až později přiznal náhodný a nechráněný pohlavní styk z doby asi sedm let před rozvojem iCMP, což by odpovídalo typickému období rozvoje MVS, které je 5–12 let po primární infekci *T. p. p.* MVS se ve většině případů projevuje postižením ACM a jejich větví, přičemž druhou nejčastěji postiženou tepnou je AB. Vzácností ale nejsou ani vícečetné tepenné okluze, které jsou přítomny asi u 12 % pacientů (Behrouz et al., 2011; Merritt et al., 1946). Záchyt paroxysmu FS mohl u našeho pacienta naznačovat kardioembolickou etiologii iCMP. I nález ischemických změn ve více povodích mohlo tuto příčinu podporovat, ale nález na angiografických vyšetřeních nebyl z našeho pohledu signifikantní a patognomický pro kardioembolizaci. Závažnější morfologické postižení srdce a aorty bylo vyloučeno echokardiografickým vyšetřením. Kardiovaskulární projevy syfilis jsou přítomny především v jejím terciárním stadiu (20–30 let po primární infekci) a vyznačují se postižením aorty s aortitidou, aortální insuficiencí nebo aneurysmatem (Vodička, 2015). FS nepatří mezi typické kardiální projevy.

Základem diagnostiky MVS je verifikace nebo vyloučení přítomnosti infekce *T. p. p.* pomocí sérologických testů. Také v našem přípa-

dě byl pozitivní sérologický skrínig na syfilis prvním krokem pro určení správné diagnózy, etiologie a adekvátní léčby iCMP. V prvním sledu se u našeho pacienta jednalo o pozitivitu bazálního sérologického testu (ELISA IgM, IgG) s další verifikací a pozitivními treponemovými i netreponemovými testy. Klíčovou roli v diagnostice MVS má biochemické, cytologické a sérologické vyšetření likvoru. Pro MVS stejně jako ostatní formy neurosyfilis svědčí likvorový nález serózního zánětu s lymfocytární pleocytózou > 5 buněk/ul, středně zvýšenou bílkovinou > 0,5–0,7 g/l a pozitivní sérologií (Janier et al., 2014; Vaňousová et al., 2012). U našeho pacienta byla přítomna proteinocytologická asociace s lymfocytární pleocytózou. Pro konfirmaci byl naší laboratoří zvolen test WB, který potvrdil významnou přítomnost specifických protilátek třídy IgM a IgG proti *T. p. p.* v likvoru a třídy IgG v séru (IgM v séru byly negativní). Dle současných doporučení mezi konfirmační testy patří FTA-ABS, 19S IgM SPHA a právě WB (Janier et al., 2014; Hernao-Martínez et al., 2014). V recentně publikované kazuistice pacienta s MVS s trombózou bazilární tepny a subakutní ischemií pontu byla diagnóza potvrzena vysokými titry VDRL v krvi a likvoru (Barragán et al., 2018). Pozitivita VDRL v krvi a likvoru svědčí pro postižení CNS, nicméně negativita VDRL v likvoru diagnózu neurosyfilis nevylučuje. Vyšší senzitivitu mají testy FTA-ABS nebo WB (Timmermas et al., 2004).

Kauzální terapií neurosyfilis jsou ATB. Lékem první volby je i. v. benzylpenicilin 18–24 milionů IU/24 h po dobu 10–14 dnů. Po zahájení léčby se může rozvinout Jarischova-Herxheimerova reakce, proto je žádoucí v prvních třech dnech podávat kortikosteroidy. Pokud se nerozvinou další a závažnější komplikace, není nutné léčbu přerušit. ATB druhé volby jsou i. v. ceftriaxon 1–2 g/den po dobu 10–14 dnů nebo i. m. prokain-benzylpenicilin 3 miliony IU/den během 10–14 dnů. U nemocných s alergií na penicilin je doporučeno nejprve provést desenzibilizaci (Janier et al., 2014). Po léčbě neurosyfilis se sérologické kontroly likvoru doporučuje provádět v odstupu šesti měsíců po dobu dvou let nebo do normalizace likvoru. K léčbě ATB druhé volby se přistupuje, když nedojde k významnému poklesu pleocytózy nebo pokud i po

dvou letech od léčby není likvor normalizován (Behrouz et al., 2011).

Závěr

I přes nízký výskyt neurosyphilis má znalost jejího průběhu, klinického obrazu a pomocných vyšetření důležité místo v diferenciální diagnostice řady neurologických onemocnění včetně neurovaskulárních. Náš případ dokumentuje

nutnost zvažovat neurosyphilis u dospělých osob mladšího a středního věku s kryptogenní etiologií iCMP, zejména s vícečetnými intrakraniálními tepennými stenózami/okluzemi nebo při podezření na vaskulitidu. U těchto pacientů považujeme za účelné provést screeningové sérologické vyšetření na syphilis, které je nezbytné konfirmovat v případě positivity. U všech séropozitivních pacientů nejen s neurologickými,

ale i s očními a psychiatrickými projevy, je nutné doplnit vyšetření likvoru, které je též doporučeno u HIV pozitivních s latentní fází syphilis, při absenci sérologické odpovědi na adekvátní léčbu a v terciárním stadiu s gumaty nebo kardiovaskulární syphilis. Na diagnózu neurosyphilis je žádoucí myslet i vzhledem k možnostem cílené ATB léčby s dobrou šancí na zlepšení prognózy postižených pacientů.

LITERATURA

1. Barragán EP, Hernández EU, Orozco BP, Gonzáles MS. Meningovascular neurosyphilis with basilar artery thrombosis in HIV patient. *Journal of Infection and Public Health* 2018; 11: 439–441.
2. Behrouz R, Malek AR, Chichkova RI. Meningo-Vascular Syphilis: Revisiting An Old Adversary. *Practical Neurology* 2011; 32–37.
3. Donald RJ, Tierney M, Parker SW. Pure motor hemiplegia due to meningovascular neurosyphilis. *Arch Neurol* 1987; 44(10): 1062–1065.
4. Ghanem KG. Review: Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16(5): e157–e168 [online].
5. Han JH, Lee CC, Crupi RS. Meningovascular syphilis and improvement with tissue-plasminogen activator (t-PA). *American Journal of emergency medicine* 2004; 5(22): 426–427.
6. Henao-Martínez AF, Johnson SC. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. *Neurol Clin Pract* 2014; 4(2): 114–122.
7. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis: A study of 241 patients. *JAMA* 1972; 219: 726–729.
8. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GM, Potočník M, French P, Patel R. European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014; 28(12): 1581–1593.
9. Marra CM. Update on neurosyphilis. *Current Infectious Disease Reports* 2009; 11(2): 127–134.
10. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. Neurosyphilis. New York: Oxford University Press, 1946.
11. Moore JE. The modern treatment of syphilis. Baltimore: Charles C. Thomas, 1943.
12. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(12): 1727–1730.
13. Vodička M. Neurosyphilis. *Psychiatr. praxi* 2015; 16(2): 64–66.