

# 神经梅毒患者 22 例神经眼科表现分析

樊小娟<sup>1</sup>, 赵杰<sup>2</sup>, 魏世辉<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(710061)中国陕西省西安市,西安交通大学第一附属医院眼科;<sup>2</sup>(100853)中国北京市,解放军总医院眼科

作者简介:樊小娟,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:魏世辉,主任医师,博士研究生导师,研究方向:神经眼科. weishihui706@hotmail.com

收稿日期:2017-05-23 修回日期:2017-08-29

## Neuro – ophthalmological manifestations of neurosyphilis in 22 cases

Xiao-Juan Fan<sup>1</sup>, Jie Zhao<sup>2</sup>, Shi-Hui Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

**Correspondence to:** Shi-Hui Wei. Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. weishihui706@hotmail.com

Received:2017-05-23 Accepted:2017-08-29

### Abstract

• **AIM:** To analyze the characteristics of neurological ophthalmology manifestation of patients with neurosyphilis.

• **METHODS:** Retrospective and nonrandomized case analysis were used. Totally 22 cases of 39 eyes were included. They were 17 males and 5 females, aged from 34 to 65 years old. The average age were 49.6 years old.

• **RESULTS:** The optic nerve atrophy presented in 11 cases of 22 eyes. One eye of them accompanied by left eye oculomotor nerve palsy; 5 eyes in 3 cases expressed as optic neuritis acute phase; neuroretinitis appeared in 4 cases of 6 eyes; 1 case of 2 eyes expressed as chorioretinitis accompanied by optic disc edema; central retinal artery occlusion were found in 1 case of 1 eye. Argyll – Robertson pupil was as only manifestation in 2 cases of 3 eyes. In all cases, Argyll – Robertson pupil signs can be seen in 19 eyes. Treponema pallidum particle agglutination test (TPPA) were positive in all 22 cases. Syphilis rapid plasma reactin test (RPR) were positive in 19 of 21 cases. All patients underwent lumbar puncture and cerebrospinal fluid were detected for RPR, cerebrospinal fluid protein, white blood cell count. Cerebrospinal fluid RPR were positive in 13 cases.

Cerebrospinal fluid protein were greater than 450mg/L in 18 cases. Cerebrospinal fluid white blood cell count were greater than 5/mm<sup>3</sup> in 13 cases.

• **CONCLUSION:** Neurosyphilis involving neuro – ophthalmology often occurs in middle – aged men and subacute onset. Both eyes can suffered from optic nerve disease simultaneously or sequencely. A few can be expressed as other cranial nerve palsy, which may lead to misdiagnosis. Considering medical history, clinical manifestations, ophthalmic examination, serum and cerebrospinal fluid laboratory tests can improve the diagnostic rate.

• **KEYWORDS:** neurosyphilis; optic nerve; clinical features

**Citation:** Fan XJ, Zhao J, Wei SH. Neuro – ophthalmological manifestations of neurosyphilis in 22 cases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1985–1988

### 摘要

**目的:**分析神经梅毒患者神经眼科表现的临床特征。

**方法:**采用回顾性、非随机对照病例分析方法。共分析神经梅毒患者 22 例 39 眼,其中男 17 例 30 眼,女 5 例 9 眼,年龄 34 ~ 65 (平均 49.6) 岁。描述并分析患者临床表现,包括视力、瞳孔、视神经、视网膜脉络膜改变以及与眼球运动相关的颅神经病变。并分析血清及脑脊液检验结果。

**结果:**临床表现为视神经萎缩 11 例 22 眼,其中 1 例 1 眼伴左眼动眼神经麻痹;视神经炎急性期 3 例 5 眼,视神经视网膜炎 4 例 6 眼;伴有视盘水肿的脉络膜视网膜炎 1 例 2 眼;视网膜中央动脉阻塞 1 例 1 眼;仅表现为阿罗瞳孔 2 例 3 眼。在所有病例中,有阿罗瞳孔体征的共 10 例 19 眼。所有患者血清梅毒螺旋体抗原凝集试验 (TPPA) 检查均为阳性,21 例行梅毒快速血浆反应素实验 (RPR),19 例阳性,2 例阴性。所有患者均行腰椎穿刺,检测脑脊液 RPR、脑脊液蛋白、白细胞计数,13 例脑脊液 RPR 阳性,18 例脑脊液蛋白大于 450mg/L,13 例脑脊液白细胞计数大于 5 个/mm<sup>3</sup>。

**结论:**累及神经眼科的神经梅毒患者多发于中老年男性,亚急性起病,临床表现多样,多为双眼同时或相继发生的视神经疾患,少数可表现为视神经以外的其他颅神经麻痹,容易误诊而导致不能及时进行病因学治疗,造成视功能严重损害。综合病史、临床表现、眼科检查及血清、脑脊液等实验室检查可提高诊断率。

**关键词:**神经梅毒;视神经;临床特征

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.50

**引用:**樊小娟,赵杰,魏世辉.神经梅毒患者22例神经眼科表现分析.国际眼科杂志2017;17(10):1985-1988

## 0 引言

梅毒是由苍白密螺旋体感染引起的性传播疾病,可致多系统性感染,近年来,梅毒的发病率无论在发达国家或发展中国家都有抬头趋势<sup>[1-3]</sup>。中国在过去几十年原发性及继发性梅毒的发病率大幅升高<sup>[4]</sup>。当梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统时,称为神经梅毒。梅毒感染的任何阶段均可出现神经梅毒,在未治疗的梅毒患者中,其发生率达40%<sup>[5]</sup>。眼部梅毒表现多样,其中最多见的是梅毒性葡萄膜炎,报道较多<sup>[6-7]</sup>。对于神经梅毒导致的视神经、颅神经等病变报道少见。本研究分析就诊于中国人民解放军总医院神经眼科的22例神经梅毒患者的眼部表现,分析其临床特征,血液及脑脊液检测及影像学特征,以帮助眼科医生通过神经眼科相关的临床表现识别神经梅毒。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析2010-10/2017-03在解放军总医院神经眼科住院治疗并确诊神经梅毒的患者22例39眼,主要分析其临床特征、眼科专科及辅助检查、血液、脑脊液及影像学特点。22例39眼中男17例30眼(77%),女5例9眼(23%),年龄34~65(平均49.6)岁。22例中仅1例患者陈述既往曾诊断梅毒并接受过治疗,其余21例37眼均为本次入院后首次确诊为梅毒,通过脑脊液检测进一步确诊为神经梅毒。病史2d~20a,14例曾就诊于眼科,5例8眼诊断为视神经萎缩,其中1例1眼合并动眼神经麻痹,给予口服营养神经药物治疗;4例5眼诊断为视神经炎,给予激素冲击治疗;2例3眼诊断为前部缺血性视神经病变,给予改善循环营养神经治疗;2例4眼诊断为视神经视网膜炎,给予激素口服治疗;1例1眼诊断为脉络膜视网膜炎,未接受治疗。其余8例首诊于本院神经眼科。纳入标准:(1)根据神经梅毒诊断标准:①血清梅毒螺旋体抗原凝集试验(TPPA)检测阳性;②梅毒快速血浆反应素实验(RPR)阳性;③脑脊液蛋白(大于450mg/L)升高;④脑脊液白细胞数升高(大于5个/mm<sup>3</sup>)。满足①以及②③④其中一条即可诊断神经梅毒<sup>[8]</sup>。所有患者根据血清及脑脊液梅毒检测,确诊为神经梅毒。(2)有视神经疾患临床表现或/和其他颅神经损害表现。排除标准:(1)其他原因导致的视神经疾病,包括多发硬化、视神经脊髓炎相关视神经炎、自身免疫相关视神经炎,除梅毒螺旋体之外的其他感染导致的视神经炎。(2)代谢性或中毒性疾病。

## 1.2 方法

**1.2.1 病史分析** 分析所有患者病史,包括就诊前外院诊断治疗史。

**1.2.2 专科检查** 视力及眼前后节专科检查,包括最佳矫正视力、裂隙灯、眼底检查,特别注意检查瞳孔的对光

反射及调节反射。

**1.2.3 眼科辅助检查** 采用 Humphrey 视野分析仪行30-2视野检查。频域 OCT(德国 ZEISS CIRROS HD-OCT)对视盘周围视网膜神经纤维层(RNFL)厚度及黄斑区视网膜进行扫描测量,根据机器自带数据库进行正常对照同年龄组比较,得出结果。德国罗兰眼电生理仪检查闪光视觉诱发电位(FVEP)、闪光视网膜电流图(FERG)。

**1.2.4 影像学检查** 眼眶及头颅 MRI 平扫。

**1.2.5 血液及脑脊液检测结果** 血液检测包括:风湿免疫指标如抗人类白细胞抗原 B27 抗体(HLA-27)、抗心磷脂抗体、自身抗体谱、补体检测、C 反应蛋白、血细胞沉降率等。感染指标如乙肝、丙肝、梅毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、结核三项、Torch 五项,其中梅毒检测包括血清 TPPA 及 RPR。脑脊液检测包括脑脊液生化、常规、免疫球蛋白、梅毒特异性抗体(发光法)及梅毒快速血清反应素实验。

## 2 结果

**2.1 眼科检查** 以阿罗瞳孔为唯一临床表现的2例3眼(8%),其最佳矫正视力为0.8~1.2,其余20例36眼,无光感6眼(15%),光感~数指8眼(21%),0.02~0.08者7眼(18%),0.1~0.3者7眼(18%),≥0.4者8眼(21%)。所有患者中阿罗瞳孔共10例19眼,其中2例3眼表现为瞳孔散大,直径5~6mm,其余瞳孔均小于2.5mm,瞳孔对光反射消失,调节反射存在。散瞳眼底检查:11例22眼(56%)视神经萎缩表现为视盘苍白,边界清,视网膜未见明显异常,其中1眼表现为上睑下垂,眼球外展位;5例8眼表现为视盘水肿伴有黄斑区不同程度水肿及渗出,其中4例6眼(15%)确诊为视神经视网膜炎,1例2眼(5%)确诊为视网膜脉络膜炎;3例5眼(13%)确诊为视神经炎急性期,仅表现为视盘水肿。1例1眼(3%)确诊为视网膜中央动脉阻塞,表现为单眼视盘水肿,视网膜灰白水肿,黄斑樱桃红斑。仅表现为阿罗瞳孔的2例3眼(8%)眼底未见异常。

**2.2 眼科辅助检查** 能够配合视野检查的18例21眼均行30-2程序视野检查,表现为弥漫性视野缺损的7眼,中心暗点4眼,旁中心暗点2眼,象限性视野缺损4眼,向心性视野缺损4眼。18例31眼行视盘 OCT 神经纤维层厚度扫描,记录平均神经纤维层厚度,15眼小于60μm,10眼大于110μm。20例34眼行黄斑 OCT 6mm×6mm扫描,19眼黄斑区视网膜厚度局部或弥漫性变薄,11眼表现为视网膜外层高反射灶、外界膜及椭圆体带不连续等,4眼黄斑厚度增加。21例34眼完成 FERG 检查,其中19眼国际标准五项检查中均在轻度至重度的波幅降低,15眼未见异常。行 FVEP 检查21例34眼,均存在不同程度的 P2 波峰时值延长,波幅降低,其中有4眼未引出明确波形。

**2.3 眼眶及头颅 MRI 平扫+增强** 19例完成眼眶 MRI 平扫+增强:视神经萎缩的11例22眼中,有8例14眼均可见眶内段视神经鞘增宽,视神经细,其余未见异常。8例行头颅 MRI 平扫+增强,6例可见额叶、颞叶或脑室旁小

缺血灶,其余2例未见异常。

**2.4 血清及脑脊液检查** 血清 TPPA,22例均为阳性,21例行血清 RPR,其中19例阳性。22例患者均接受了脑脊液如下检查:脑脊液 TPPA,19例阳性,脑脊液 RPR 13例阳性,脑脊液蛋白定量大于450mg/L有18例,脑脊液白细胞计数大于5个/mm<sup>3</sup>有13例。

### 3 讨论

梅毒特别是神经梅毒的临床表现多种多样,被认为是“伟大的模仿者”,极易被误诊。2015年马德里的一项关于神经梅毒的研究表明,89.3%为男性,平均年龄为53±16.4岁<sup>[9]</sup>,我们的观察中也得到相似的结果。神经梅毒中最常见的形式是无症状梅毒,占39.3%<sup>[9]</sup>。本组病例8例行头颅MRI平扫+增强的患者中有6例可见额叶、颞叶或脑室旁小缺血灶,除此之外并无其他神经影像学的阳性发现,这与本组患者均无神经系统临床表现相一致,当然,这也与患者就诊科室的选择有关。视神经炎是神经梅毒最经典的眼部表现,其在神经梅毒患者中的发病率高达50%<sup>[10]</sup>。本研究观察22例患者中,除外单纯表现为阿罗瞳孔的2例3眼外,其余20例中双眼视神经受累16眼,占80%,与Smith等<sup>[11]</sup>报道一致。

神经梅毒所致视神经疾病可表现为急性、亚急性或慢性起病,可出现视盘水肿或就诊时已经出现视神经萎缩<sup>[12-13]</sup>。我们的病例中临床表现位列第一的是视神经萎缩,占50%,多为双眼同时或相继发病,缺乏其他神经系统症状,追问病史发现多数患者起病表现为部分视野缺损,随疾病进展视野缺损范围逐渐扩大,既往曾就诊眼科,被诊断为视神经炎、前部缺血性视神经病变或视神经萎缩,给予相应治疗,效果均不佳。推测这些患者的视神经萎缩是源于梅毒性视神经炎或缺血性改变所致<sup>[12]</sup>。临床表现位居第二的是视神经视网膜炎,眼底表现为视盘水肿及黄斑区的水肿、渗出。另外还有以脉络膜视网膜炎及视网膜中央动脉阻塞为主要临床表现,推测可能的机制是梅毒螺旋体引起的免疫反应导致脉络膜或视网膜动脉炎症性病变。由此可见神经梅毒的神经眼科临床表现隐匿,如何拓宽思路、根据其非特异性的临床表现,寻找正确的诊疗思路,这给眼科医生提出了一定的挑战。然而神经梅毒的眼部表现特别是神经眼科的表现并非没有规律可循,神经梅毒所致的视神经炎起病不如经典脱髓鞘性神经炎发病突然,且不具备自发恢复的病程特点,且中老年男性患者多发。这就提示我们在临床遇到中老年男性累及双眼的视神经疾患,需要考虑神经梅毒这一潜在病因,需要特别注意检查患者的瞳孔光反射及近反射,再结合血清学及脑脊液检测以明确诊断,避免延误治疗而导致严重且不可逆的视功能损害。即使患者已经出现了视神经萎缩,我们也不应该止步于此,积极寻找视神经萎缩的病因至关重要。

除了视神经疾患之外,也有关于神经梅毒引起面神经、滑车神经、动眼神经等其他颅神经麻痹的报道<sup>[14-16]</sup>,本组病例中有1例1眼患者出现了动眼神经麻痹,推测其发生的病理机制为梅毒螺旋体感染导致供应颅神经的小血管发生炎症病变,血管内皮细胞及外膜增厚,最终导

致血管腔狭窄甚至闭塞。另外,神经梅毒在眼科的另外一个特点是阿罗瞳孔,表现为双眼瞳孔缩小,对光反应消失,而调节反射存在,这是由于颅脑顶盖前核受损导致瞳孔对光反射消失,而调节反射通路尚正常<sup>[17]</sup>。如果神经梅毒已处于晚期,也可表现为瞳孔散大,同时调节反射正常,称为脊髓痨性麻痹性瞳孔。我们的病例中有2例3眼出现了脊髓痨性麻痹性瞳孔的表现。所以对于瞳孔的仔细观察也可为诊断提供重要线索。

最后,梅毒的实验室检测包括梅毒螺旋体抗原血清学试验与非梅毒螺旋体抗原血清学试验,前者常用实验方法包括:RPR,甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)、性病研究实验室试验(VDRL)等,后者常用检测方法包括:TPPA、梅毒螺旋体血球凝集试验(TPHA)、梅毒酶联免疫吸附试验(ELISA)、荧光螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)等。梅毒螺旋体抗原血清学实验作为证实试验。一旦呈阳性,则患者终身阳性,在普通人群中,有1%的生物学假阳性发生,如自身免疫性疾病、妊娠、疫苗接种后、静脉滥用药物、结核和非梅毒性密螺旋体感染。非梅毒螺旋体抗原血清学试验在早期梅毒硬下疳出现1~2wk后,血清可呈阳性,经治疗后血清滴度可下降,可转阴,故可作为疗效观察、判愈、复发或再感染的指征。也可出现技术性假阳性及生物学假阳性。如果梅毒螺旋体抗原血清学试验与非梅毒螺旋体抗原血清学试验均为阳性,则可诊断现症梅毒,若二者均为阴性则可排除梅毒或艾滋病合并梅毒或为梅毒极早期,如果前者阳性而后者阴性,则为早期梅毒经治疗后或晚期梅毒或生物学假阳性。若前者阴性而后者阳性则为生物学假阳性。神经梅毒的诊断除了血清中梅毒螺旋体抗原试验阳性外,还必须满足脑脊液的相应改变(见纳入标准)。

总之,在近几十年梅毒发病率不断上升的环境下,眼科医生需要熟知该类疾病的人群特征及眼部表现,利用扎实的神经眼科专业知识,选择合理的临床检查及检测方法明确诊断,尽可能做到早诊断、早治疗,以避免漏诊或延误治疗,对患者造成更进一步的损害。

### 参考文献

- 1 Fustà X, Fuertes I, Lugo-Colón R, et al. Syphilis epidemics: a descriptive study of patients diagnosed in a tertiary hospital between 2011 and 2015. *Med Clin (Barc)* 2017; S0025 - 7753 (17): 30363-30369
- 2 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis—United States, 2003–2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(10): 269–273
- 3 Chen L, His JH, Wu X, et al. Disparities in HIV and syphilis prevalence and risk factors between older male clients with and without steady sex partners in southwestern rural China. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1):269
- 4 Tucker JD, Cohen MS. China's syphilis epidemic: epidemiology, proximate determinants of spread, and control responses. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(1):50–55
- 5 康少红,高勇安,王晓瑞,等. 梅毒性脑损害磁共振征象分析. 临床放射学杂志 2012;31(11):1539–1542
- 6 Zhang X, Du Q, Ma F, et al. Characteristics of syphilitic uveitis in northern China. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):95

7 Tsuboi M, Nishijima T, Yashiro S, *et al.* Prognosis of ocular syphilis in patients infected with HIV in the antiretroviral therapy era. *Sex Transm Infect* 2016;92(8):605-610

8 Savino PJ, 李晓明(译). Wills 临床眼科彩色图谱及精要. 神经眼科. 天津:天津科技翻译出版有限公司 2015:89

9 Villar-Quiles RN, Porta-Etessam J. Neurosyphilis in the 21st century: a descriptive study in a tertiary hospital in Madrid. *Rev Neurol* 2016;63(9):393-402

10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men—four cities, United States, January 2002–June 2004. *Morbid Mortal Wkly Rep* 2007;56(25):625-628

11 Smith GT, Goldmeier D, Miigdal C. Neurosyphilis with optic neuritis: all update. *Postgrad Med J* 2006;82(963):36-39

12 李琳, 王佳伟. 梅毒性视神经炎 12 例临床分析. 中国现代神经疾

病杂志 2016;16(7):416-423

13 邱怀雨, 颜榕, 张晓君, 等. 以视神经萎缩为首发表现的神经梅毒 8 例. 中华眼底病杂志 2013;29(3):309-310

14 Ting CH, Wang CW, Lee JT, *et al.* Bilateral facial nerve palsy as the sole initial symptom of syphilis: a case report. *CJEM* 2015;17(5):576-581

15 El Alaoui Taoussi K, Serrou A, Ait Benhaddou E, *et al.* Neurosyphilis revealed by trochlear nerve (IV) palsy. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169(3):279-280

16 Hess CW, Rosenfeld SS, Resor SR Jr. Oculomotor nerve palsy as the presenting symptom of gummatous neurosyphilis and human immunodeficiency virus infection: clinical response to treatment. *JAMA Neuro* 2013;70(12):1582-1583

17 Timoney PJ, Breathnach CS. Douglas Argyll Robertson (1837-1909) and his pupil. *Ir J Med Sci* 2010;179(1):119-121