



Odczyny krętkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym w diagnostyce kiły układu nerwowego: przegląd systematyczny

Alexander S. Harding, BA, Khalil G. Ghanem, MD, PhD

Department of Medicine,
Division of Infectious
Diseases, Johns Hopkins
University School of
Medicine, Baltimore, MD

Adres do korespondencji:
Khalil Ghanem, JHUBMC,
ID Division, 5200 Eastern
Ave, MFL Building Center
Tower #378, Baltimore,
MD 21224, Stany
Zjednoczone; e-mail:
kgghanem@jhmi.edu.

Sex Transm Dis (2012)
39 (4); 291-297

Dermatologia po
Dyplomie 2012;3(6):51-61

WPROWADZENIE

Żaden test laboratoryjny nie jest jednocześnie wystarczająco czuły i swoisty, by potwierdzić rozpoznanie kiły układu nerwowego. W kilku uznanych zaleceniach sugeruje się, że na podstawie ujemnego wyniku odczynu krętkowego w płynie mózgowo-rdzeniowym można wykluczyć rozpoznanie kiły układu nerwowego. Celem autorów tego artykułu był przegląd systematyczny piśmiennictwa i opis odczynów krętkowych w płynie mózgowo-rdzeniowym wykorzystywanych w diagnostyce kiły układu nerwowego.

METODY

Dwóch badaczy niezależnie oceniali artykuły opublikowane w bazach elektronicznych, rejestry badań oraz bibliografie pod kątem zawartości i jakości. Kryteriami włączenia były ocena odczynów krętkowych w płynie mózgowo-rdzeniowym aktualnie wykorzystywanych w praktyce klinicznej oraz zastosowanie standardowych kryteriów rozpoznania i wykluczenia kiły układu nerwowego. Do branych pod uwagę wyników pierwotnych należała czułość, swoistość oraz ujemne wartości predykcyjne odczynów krętkowych.

WYNIKI

Na podstawie 141 cytowań zidentyfikowano 18 badań, które włączono do przeglądu. Ze względu na znaczne zróżnicowanie badań przeprowadzenie statystyki zbiorczej okazało się niemożliwe. Analizie poddano siedem różnych odczynów krętkowych. W 13 badaniach oceniano FTA-ABS w płynie mózgowo-rdzeniowym (test immunofluorescencji krętków w modyfikacji absorpcyjnej, fluorescent treponemal antibody-absorbed) a w 9 FTA w płynie mózgowo-rdzeniowym. Szacowana skuteczność ocenianych testów różniła się istotnie i zależała od doboru grupy kontrolnej. Żaden test nie cechował się doskonałą czułością, a ujemna wartość predykcyjna zależała od swoistości testu i częstości (prawdopodobieństwa *a priori*) występowania kiły układu nerwowego: im większa częstość występowania, tym mniejsza ujemna wartość predykcyjna. W kilku badaniach uczestniczyły osoby zakażone HIV.

PODSUMOWANIE

W przypadku mocnego podejrzenia klinicznego, wykluczenie kiły układu nerwowego na podstawie ujemnych wyników odczynów krętkowych może nie być możliwe.

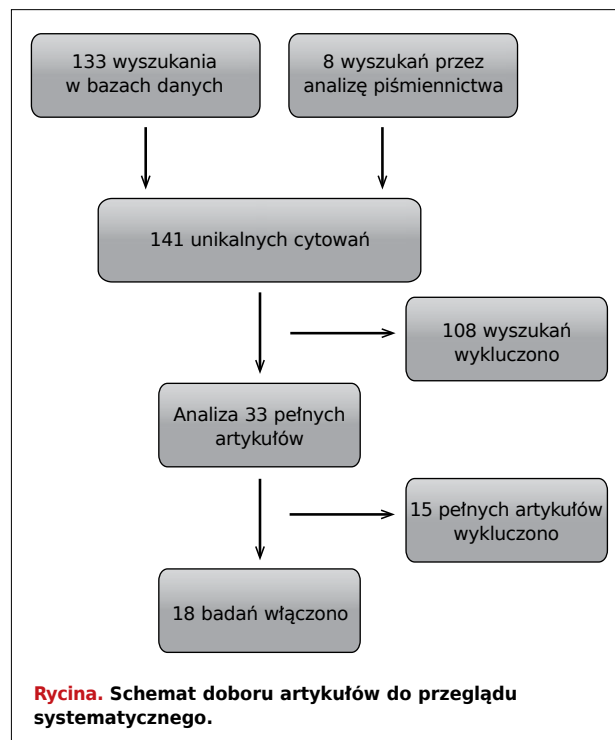
Rozpoznanie kiły układu nerwowego wciąż jest wyzwaniem. Żaden test laboratoryjny wykorzystywany w jej diagnostyce nie jest jednocześnie wystarczająco czuły i swoisty. Metoda identyfikacji żywego krętka bladego w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) za pomocą testu zakaźności dla królika nie jest czuła i nie nadaje się do szerszego zastosowania z uwagi na skomplikowaną procedurę.¹ Najczęściej wykorzystywany test, mikroskopowy test kłaczkowania VDRL (venereal disease research laboratory), w diagnostyce płynu mózgowo-rdzeniowego jest ogólnie uznany za mało czuły ale wysoce swoisty w diagnostyce kiły układu nerwowego.² Odczyny wykrywające swoiste przeciwciała przeciwkrętkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), takie jak FTA (test immunofluorescencji krętków, fluorescent treponemal antibody), charakteryzują się małą swoistością; mimo to przyjmuje się, że ujemny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego wyklucza rozpoznanie kiły układu nerwowego. W wytycznych Centers for Disease Control and Prevention (CDC) z 2010 roku dotyczących leczenia chorób przenoszonych drogą płciową stwierdzono, że „odczyn FTA-ABS w PMR jest mniej swoisty dla kiły układu nerwowego niż VDRL, ale jest wysoce czuły; kiła układu nerwowego jest bardzo mało prawdopodobna przy ujemnym wyniku odczynu FTA-ABS w płynie mózgowo-rdzeniowym.”³ Podobnie, wytyczne CDC dotyczące zapobiegania i leczenia zakażeń oportunistycznych u dorosłych i nastolatków zarażonych HIV podają, że „odczyny krętkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym (np. FTA-ABS w PMR) są czułe, ale nieswoiste, a ujemny wynik wyklucza rozpoznanie kiły układu nerwowego.”⁴

Celem niniejszego badania była systematyczna ocena piśmiennictwa pod kątem oryginalnych publikacji opisujących odczyny krętkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym stosowane przy rozpoznawaniu lub wykluczeniu kiły układu nerwowego. Ze względu na aktualne rekomendacje wskazujące na możliwość wykluczenia kiły układu nerwowego na podstawie ujemnych odczynów krętkowych płynu mózgowo-rdzeniowego autorzy zwrócili szczególną uwagę na ujemne wartości predycyjne wspomnianych badań.

Materiały i metody

ŹRÓDŁA INFORMACJI I WYSZUKIWANIA

W maju 2010 roku przeszukano bazy danych MEDLINE, SCOPUS, ISI, POPLINE, Excerpta Medica oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials.



Zastosowano następujące słowa kluczowe: syphilis [kiła] ORAZ („cerebrospinal treponemal” LUB „CSF treponemal”) LUB neurosyphilis [kiła układu nerwego] ORAZ („cerebrospinal treponemal” LUB „CSF treponemal”). Piśmiennictwo w odnalezionych artykułach przeszukano pod kątem innych potencjalnie istotnych publikacji. Przeanalizowano także aktualne streszczenia z konferencji od 2008 roku (International Society for Sexually Transmitted Diseases Research, CDC STD Prevention Conferences, Infectious Diseases Society of America, zjazdy American Academy of Neurology). Oceniano pod kątem przydatności zarówno artykuły napisane po angielsku, jak i w innych językach.

WYBÓR BADAŃ

Artykuły przeanalizowano pod kątem przydatności, stosując dwustopniową procedurę. Najpierw przejrzano wszystkie wyszukiwane streszczenia. Następnie oceniono artykuły spełniające kryteria włączenia lub te, których przydatność była niepewna podczas przeglądu streszczeń. Kryteriami włączenia były: 1) prace oryginalne oparte na badaniach z udziałem ludzi, 2) ocena przynajmniej jednego swoistego odczynu krętkowego w płynie mózgowo-rdzeniowym stosowanego obecnie w praktyce klinicznej; 3) identyfikacja osób zakażonych lub



Tabela. Podsumowanie danych zawartych w przeglądzie systematycznym

Badanie	Typ	n NS+ (Leczenie)	n S+, NS- (Leczenie)	n S- (Leczenie)	Kryteria diagnostyczne NS*	Badanie PMR	Czułość (95% PU)	S+, NS- Swoistość (95% PU)	S- Swoistość (95% PU)	NPV (95% PU)
Escobar i wsp. ⁷	R	18 (NG)	65	67	Rozpoznanie kliniczne, wywiad i odchylenia w badaniu fizykalnym	FTA	88,9% (16/18) (74,4-100)	46,2% (30/65) (34,0-58,3)	91% (61/67) (84,2-97,9)	93,8% (30/32) (85,4-100)
Mahony i wsp. ⁸	P	20 (leczeni)	7		Objawy: 1) żrenice AR i TD lub 2) GPI i nieprawidłowy PMR	FTA-ABS	75% (15/20) (56-94)	100% (7/7) (67,8-100)		58,3% (7/12) (30,4-86,2)
Duncan i wsp. ⁹	R	25 (mieszane)	353	31	Objawy kliniczne i nieprawidłowy PMR lub +VDRL w PMR [‡]	FTA	80,0% (20/25) (64,3-95,7)		100% (31/31) (90,4-100)	
		7 (odpowiednie)				FTA	71,4% (5/7) (38-100)			
		8 (nieodpowiednie)				FTA	75% (6/8) (45-100)			
		7 (nieleczeni)				FTA	85,7% (6/7) (59-100)			
		3 (nieznane)				FTA	100% (3/3) (47-100)			
		0				FTA-ABS		94,9% (335/353) (92,6-97,2)	100% (31/31) (90,4-100)	
Hooshmand i wsp. ¹⁰	P	156 (mieszane)	0	0	Objawy okulistyczne lub neurologiczne w NS+ >5 WBC/mm w PMR [‡]	FTA-ABS	100,0% (156/156) (98,0-100)			
Wilkinson ¹¹	R	49 (NG)	240	79	Objawy kliniczne (TB/TP (n=49) ANS (n=11), AR (n=10), GPI (n=4), kifa ucha wewnętrznego (n=3))	FTA-ABS	67,3% (33/49) (54,2-80,5)	96,3% (231/240) (93,9-98,7)		93,5% (231/247) (90,5-96,6)
Jaffe i wsp. ¹²	A	12 (NG)	15	177	Objawy GPI, TP, TD, zespół rdzenia kręgowego lub VDRL w PMR lub PMR Kolmer (1:3)	FTA		66,7% (10/15) (42,8-90,5)	99,4% (176/177) (98,3-100)	
						FTA-PBS (1:3)	80% (12/15) (59,8-100)		100% (177/177) (98,2-100)	
						FTA-ABS (1:3)	93,3% (14/15) (80,7-100)		100% (177/177) (98,2-100)	
						FTA-PBS (1:5)	93,3% (14/15) (80,7-100)		100% (177/177) (98,2-100)	100% (14/14) (80,9-100)
						FTA-ABS (1:5)	93,3% (14/15) (80,7-100)		100% (177/177) (98,2-100)	100% (14/14) (80,9-100)
						MHA-TP	100% (15/15) (82-100)		100% (177/177) (98,2-100)	



Tabela. cd.

Badanie	Typ	n NS+ (Leczenie)	n S+, NS- (Leczenie)	n S- (Leczenie)	Kryteria diagnostyczne NS*	Badanie PMR	Czułość (95% PU)	S+, NS- Swoistość (95% PU)	S- Swoistość (95% PU)	NPV (95% PU)
McGeeney ¹³	R	5 (NG)	66	23	>1 z następujących objawów: staw Charcota, osłabione czucie wibracji i czucie proprioceptywne oraz odruchy, megalomania, nierektywne źrenice, atrofia nerwu wzrokowego, napady padaczkowe u dorosłych	FTA	100% (5/5)(59,9-100)	33,3% (22/66) (22-44,7)	100% (23/23) (87,5-100)	100% (22/22) (87-100)
Birry i Kasatiya ¹⁴	R	98 (NG)	0	499	+VDRL w PMR	FTA	100% (98/98) (96,8-100)			
Kasatiya i Birry ¹⁵	R	42 (NG)	0	246	+VDRL w PMR	FTA-ABS	100% (98/98) (96,8-100)		100% (499/499) (99,4-100)	
Luger i wsp. ¹⁶	P	11 (leczeni) 11 (nieleczeni) 10 (leczeni) 11 (nieleczeni)	0	0	Objawy okulistyczne lub neurologiczne NS i TPHA w PMR	MHA-TP (UND)	100% (42/42) (92,8-100)			
van Eijk i wsp. ¹⁷	P	21 (mieszane) 11 (nieleczeni) 10 (leczeni) 20 (mieszane) 20 (mieszane)	183	0	Objawy okulistyczne i neurologiczne NS	TPHA	100% (21/21) (86,5-100)	43,2% (79/183) (36-50,4)		100% (79/79) (96-100)
Smilke i wsp. ¹⁸	R	74 (NG)	0	0	Objawy kły naczyniowo-oponowej, TD lub GPI	IgM-FTA-PBS	5% (1/20) (0-14,6)	98,9% (181/183) (97,4-100)		90,5% (181/200) (86,4-94,6)
Lukehart i wsp. ¹	P	12 (nieleczeni)	40	0	Inokulacja królików	FTA-ABS	55% (22/40) (39,6-70,4)			75,8% (22/29) (60,3-91,4)



Tabela. cd.

Badanie	Typ	n NS+ (Leczenie)	n S+, NS- (Leczenie)	n S- (Leczenie)	Kryteria diagnostyczne NS*	Badanie PMR	Czułość (95% PU)	S+, NS- Swoistość (95% PU)	S- Swoistość (95% PU)	NPV (95% PU)
Lee i wsp. ¹⁹	P	5 (NG)	0	0	+VDRL w PMR lub >5 WBC lub >45 mg białka w PMR	FTA-ABS IgG	20% (1/5) (0-55,1) 20% (1/5) (0-55,1)	72,2% (13/18) (51,5-92,9)	100% (13/13) (79,7-100)	100% (13/13) (79,7-100)
Marra i wsp. ²⁰ (1995)	P	8 (nieleczeni)	19	0	+VDRL w PMR	MHA- TP(1:10) TPHA	100% (8/8) (70,7-100) 98,3% (59/60) (94,7-100)	68,4% (13/19) (47,5-89,3)	100% (13/13) (79,7-100) 98,2% (54/55) (94,7-100)	100% (13/13) (79,7-100) 98,2% (54/55) (94,7-100)
Luger i wsp. ²¹	P	60 (NG)	54	0	Objawy kły naczyniowo-oponowej, GPI, TD, TP lub NS mieszanej	FTA-ABS FTA	100% (60/60) (94,8-100) 100% (7/7) (67,8-100)	(100% (54/54))†† (94,3-100) 42,9% (9/21) (21,7-64)	100% (26/26) (88,8-100) 100% (26/26) (88,8-100)	100% (9/9) (73,1-100) 93,3% (14/15) (80,7-100)
Marra i wsp. ²²	P	7 (nieleczeni)	21	26	+VDRL w PMR	FTA-ABS	100% (7/7) (67,8-100)	71,4% (15/21) (52,1-90,8)	100% (26/26) (88,8-100)	100% (15/15) (82-100)
		65 ^{§§}				TP.PA	90,9% (20/22) (78,9-100)	63,1% (41/65) (51,4-74,8)		95,3% (41/43) (89,1-100)
		65				FTA-ABS	90,9% (20/22) (78,9-100)	76,9% (50/65) (66,7-87,2)		96,2% (50/52) (90,9-100)
		65				MHA-TP	86,4% (19/22) (78,9-100)	66,2% (53/65) (72,1-91)		94,6% (53/56) (88,7-100)
		55 ^{¶¶}				TP.PA	85,5% (47/55) (76,1-94,8)	85,5% (47/55) (89,1% (49/55))		
		55				FTA-ABS	80,9-97,3)	80,9-97,3)		
Castro i wsp. ²³	R	22 (NG)†	55	55	Objawy kliniczne lub +VDRL w PMR	MHA-TP	85,5% (47/55) (76,1-94,8)	85,5% (47/55) (76,1-94,8)		

* U wszystkich osób sklasyfikowanych jako NS+ odczynny kłtwe były dodatnie; ¶Wyniki uznane za graniczne zostały włączone jako dodatnie; †14 pacjentów z rozpoznaniem NS zostało wyłączonych z badania, ponieważ jednym odchyleniem był dodatni odczyn FTA w PMR; u jednego pacjenta nieuwzględniono w oryginalnej pracy odczyn VDRL w PMR był dodatni i został włączony do niniejszego przeglądu; §to badanie i badanie Birry z 1979 r., którego współautorem był Kasatya, objęło ten sam 3-miesięczny okres, dlatego nie można wykluczyć nalożenia pacjentów; ¶Pacjentów nie włączono do niniejszego badania z uwagi na brak rozpoznania NS- czy NS+; ¶¶Nie włączono pacjenta z kłt i chorobą Wernickiego-Korsakowa w wywiadzie; **Wydaje się, że w tekście jest błąd, nie jest jasne, czy uzyskano 57 czy 58 dodatnich wyników na 74; ††Zastosowano odczyn FTA w PMR w celu wykluczenia NS w tej grupie kontrolnej; ¶¶Włączono 4 pacjentów z innych grup, u których odczyn VDRL w PMR był dodatni, a następnie usunięto z grupy S+, NS-; §§Pacjenci zostali sklasyfikowani z kłt późną; ¶¶Pacjenci w przeszłości byli leczeni z powodu kłt; P – prospektywne; A – retro- i prospektywne; R – retrospektywne; NG – nie podano; NS – kłt układu nerwowego; ANS – bezobjawowa kłt układu nerwowego; S – kłt; AP – objaw Agrylla-Robertsona; GPI – porażenie postępujące; TD – wiał rdzenia; TP – postać mieszana kłt mieszanej; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy; VDRL – mikroskopowy test kłtkowania; FTA – test immunofluorescencji kłtków; APTA – automatyczne FTA; MHA – test mikrohemaglutynacji; TPHA – test hemaglutynacji T. pallidum; TPPA – test aglutynacji cząstkowej T. pallidum; ABS – w modyfikacji absorpcyjnej; PBS – zbuforowany roztwór soli fizjologicznej; PU – przedział ufności.



niezakażonych kiłą na podstawie wyników standardowych testów serologicznych lub badania w ciemnym polu widzenia; 4) stosowanie standardowych zaleceń rozpoznania kiły układu nerwowego, które obejmują zarówno nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (dodatni wynik odczynu VDRL w płynie mózgowo-rdzeniowym, pleocytoza w PMR lub podwyższone wartości białka w PMR), jak i objawy neurologiczne wczesnej kiły oponowo-naczyniowej (objawy oponowe, porażenie nerwów czaszkowych, głuchota czuciowo-nerwowa, ostre wodogłowie, napady padaczkowe, afazja, i niedowłady połowicze), późną kiłę mózgu i rdzenia (hemipareza, hemiplegia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, poprzeczne zapalenie rdzenia) oraz kiłę mięszkową ośrodkowego układu nerwowego – zarówno wiąd rdzenia, jak i porażenie postępujące (ból strzelający, ataksja, zaburzenia pęcherza moczowego, czucie opaczne, zanik nerwu wzrokowego, zaburzenia odruchów, zaburzenia odruchów żrenicznych, zaburzenia czucia i czucia proprioceptywnego oraz zmiana osobowości/otępienie). W analizie nie wykorzystywano przypadków kiły układu nerwowego, w których badany odczyn krętkowy zastosowano do ustalenia rozpoznania (oceniany test nie mógł służyć do potwierdzenia ani wykluczenia kiły układu nerwowego).

POZYSKIWANIE DANYCH, OCENA JAKOŚCI ORAZ ANALIZY

Obaj badacze (A.S.H. i K.G.G.) pozyskali niezależnie dane ze wszystkich prac oryginalnych spełniających kryteria włączenia; wątpliwe przypadki rozstrzygnięto na drodze konsensusu. Analizowano następujące dane: projekt badania, kryteria diagnostyczne kiły układu nerwowego, odczyn krętkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz ich miana (jeśli podano), liczbę pacjentów zakażonych HIV, stan leczenia kiły u pacjentów objętych badaniem. Oceniono jakość metodologiczną badań pod względem projektu badania, utajnienia randomizacji, stosowania ślepej próby, wypadnięcia z obserwacji oraz źródła finansowania, jeśli je podano.⁵ Podsumowano wyniki tych badań, obliczając wskaźniki czułości i swoistości przy zastosowaniu standardowych wzorów. Swoistość została obliczona oddzielnie, jeśli tylko została podana, dla chorych na kiłę i osób niecierpiących na tę chorobę (w niektórych badaniach w grupie kontrolnej znalazły się osoby niechorujące na kiłę, w innych zakwalifikowano do niej osoby z dodatnimi odczynami kiłowymi niechorujące na kiłę układu nerwowego, a w części badań uczestniczyły osoby

z obu tych grup). Obliczono ujemną wartość predykcyjną (negative predictive value, NPV) testu, jeśli badanie uwzględniło grupę kontrolną składającą się z osób z dodatnimi odczynami kiłowymi ale bez kiły układu nerwowego. Zawężono ocenę NPV do tych badań, które objęły osoby z dodatnimi odczynami kiłowymi, ale bez kiły układu nerwowego, ponieważ lekarze nie zlecają zazwyczaj oznaczenia odczynów krętkowych w PMR, jeśli odczyn kiłowy nie są dodatnie.

Wstępnym zamierzeniem autorów było przeprowadzenie metaanalizy. Z uwagi na znaczące zróżnicowanie badań nie byli jednak w stanie wykonać wiarygodnej statystyki zbiorczej. Podsumowali natomiast z osobna dane pochodzące z poszczególnych badań i przedstawili je w formie tabeli. Wykorzystano 95% przedział ufności dla estymatorów punktowych, by opisać poziom niepewności dla każdej wartości. Podczas opracowywania przeglądu przestrzegano wytycznych PRISMA.⁶

Wyniki

Spośród 141 oryginalnych prac podczas wstępnej analizy wykluczono 108 artykułów; do pełnego przeglądu wybrano 33 artykuły. Wszystkie były opublikowane. Piętnaście nie spełniło przynajmniej jednego z kryteriów włączenia i zostało odrzuconych. Pozostałe 18 artykułów włączono do przeglądu, po tym jak obydwaj badacze potwierdzili ocenę ich wiarygodności (ryc. 1).^{1,7-23}

Spośród 18 badań spełniających kryteria włączenia, 9 było badaniami prospektywnymi, 8 retrospektywnymi a 1 zawierało elementy retro- i prospektywne. W publikacjach oceniono siedem różnych odczynów krętkowych. Trzynaście badań dotyczyło odczynu FTA-ABS w płynie mózgowo-rdzeniowym, 9 analizowało FTA w PMR, a 5 test mikrohemaglutynacji *T. pallidum* (MHA-TP). Parametry opisujące każdy test, w tym czułość, swoistość oraz NPV, zebrano w tabeli.

Wartości czułości różniły się w zależności od badania i zastosowanego testu serologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego. Ogólnie częste były wartości czułości powyżej 80%. W mniejszych badaniach zróżnicowanie było większe. Obserwowano znaczne zróżnicowanie swoistości. Swoistość odczynów krętkowych w PMR wynosiła >98%, gdy grupa kontrolna składała się z osób niechorujących na kiłę. W 12 badaniach oceniano zarówno czułość, jak i swoistość tego samego testu u uczestników z serologicznie potwierdzoną kiłą, lecz wolnych od kiły układu nerwowego. W tych badaniach wartości NPV wyniosły odpowiednio: FTA-ABS 58,3-100%;



FTA 93,8-100%; FTA-PBS 93,3-100%; MHA-TP 94,6-100%; test hemaglutynacji *T. pallidum* 98,2-100%.

W czterech badaniach uczestniczyły osoby zakażone HIV ($n=172$).^{1,20,22,23} W dwóch badaniach nie podano, ilu uczestników było zakażonych HIV, i zebrane od nich dane analizowano łącznie z danymi badanych HIV ujemnych.^{1,23} Do jednego badania zakwalifikowano tylko 7 osób zakażonych HIV,²⁰ a w innym wszyscy uczestnicy byli zakażeni HIV.²²

Omówienie

W uznanych za obowiązujące zaleceniach stwierdza się, że ujemne odczyny krętkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą być przydatne, gdy konieczne jest wykluczenie kiły układu nerwowego.^{3,4} Dostępne dane na temat wykonywanych swoistych testów w płynie mózgowo-rdzeniowym i zebranych w tym artykule są bardziej złożone. NPV testu diagnostycznego zależy od jego czułości, swoistości i prawdopodobieństwa a priori (częstości występowania). NPV jest wyrażona następującym wzorem: swoistość (1-częstość występowania)/[swoistość (1-częstość występowania) + częstość występowania (1-czułość)]. W przypadku, gdy czułość testu jest mniejsza niż 100%, większe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wiąże się ze zmniejszeniem NPV. Na przykład hipotetyczny test o swoistości równej 50% i czułości wynoszącej 80% cechuje się 97,9% NPV w populacji, w której częstość występowania danej choroby wynosi 5%, lecz tylko 71,4% NPV w populacji z częstością występowania równą 50%. Przy 100% czułości testu, NPV także równa się 100% – niezależnie od swoistości i częstości występowania choroby. Czułość odczynów krętkowych w płynie mózgowo-rdzeniowym była wysoka, lecz mniejsza niż 100%. Wynika z tego, że przy podejmowaniu decyzji o wykluczeniu kiły układu nerwowego na podstawie odczynów swoistych w PMR należy uwzględnić przesłanki kliniczne, czyli wyjściowe ryzyko zachorowania na kiłę ośrodkowego układu nerwowego.

Częstość występowania kiły ośrodkowego układu nerwowego w populacji ogólnej jest mała. Jest ona mała również wśród osób z dodatnimi odczynami kiłowymi. Tym samym, na poziomie populacyjnym ujemne odczyny krętkowe w PMR pozwalają wykluczyć rozpoznanie kiły układu nerwowego. Badania serologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego nie są jednak wykonywane rutynowo. Są przeprowadzane u chorych z dodatnimi odczynami kiłowymi w surowicy i klinicznymi objawami zajęcia układu nerwowego. W takich warunkach wykluczenie kiły układu nerwowego na podstawie

ujemnych odczynów kiłowych w PMR może okazać się niemożliwe ponieważ czułość tych testów nie jest 100%, a wyjściowe ryzyko zachorowania na kiłę u tych osób jest średnie do wysokiego.

Wskazania do wykonania swoistych odczynów serologicznych w PMR są powiązane z zaleceniami diagnostyki kiły układu nerwowego. Na przykład badania, w których dodatni odczyn VDRL w płynie mózgowo-rdzeniowym był głównym kryterium rozpoznania kiły układu nerwowego, objęły tylko pacjentów z pewnym rozpoznaniem kiły układu nerwowego. Chorzy z podejrzeniem kiły układu nerwowego (z ujemnym odczynem VDRL w PMR, lecz z pleocytozą lub zwiększonym stężeniem białka w PMR) zostali wykluczeni. W badaniach, w których wykorzystano dodatni wynik odczynu VDRL w PMR jako główne kryterium w diagnostyce kiły układu nerwowego, czułość odczynów swoistych PMR wyniosła 100% lub prawie 100% (tabela). Na podstawie wcześniej omówionego wzoru ujemnej wartości predykcyjnej (NPV) ta doskonała czułość przyniosłaby w konsekwencji absolutne wartości NPV niezależnie od swoistości testu i od klinicznego podejrzenia kiły układu nerwowego. Innymi słowy, jeśli tylko dodatni odczyn VDRL w PMR świadczyłby o kile układu nerwowego, uzyskanie ujemnych odczynów swoistych płynu mózgowo-rdzeniowego wykluczałoby to rozpoznanie niezależnie od objawów klinicznych i wyników innych badań laboratoryjnych. W takiej sytuacji zalecenia CDC z 2010 roku dotyczące leczenia chorób przenoszonych drogą płciową oraz na temat zapobiegania chorobom oportunistycznym i ich leczenia byłyby uzasadnione. W praktyce klinicznej u ponad 50% chorych z rozpoznaną i leczoną kiłą układu nerwowego odczyn VDRL w PMR może być ujemny (chorzy z „podejrzeniem kiły układu nerwowego”).¹⁰ Z tego względu badania, w których posłużono się rozszerzonymi (czyli mniej swoistymi) kryteriami w diagnostyce kiły układu nerwowego (tab. 1), w większym stopniu oddają rzeczywistość kliniczną. W badaniach stwierdzono mniejszą czułość odczynów krętkowych w PMR. Warto zauważyć, że z uwagi na brak złotego standardu w diagnostyce kiły układu nerwowego, nie można stwierdzić, czy różnica między badanymi odczynami swoistymi w PMR wynika z ograniczeń testu, czy błędnej interpretacji wyniku, czyli rozpoznania kiły układu nerwowego.

W praktyce klinicznej ujemny wynik odczynu krętkowego w PMR może być najbardziej przydatny do wykluczenia bezobjawowej kiły układu nerwowego. Obecnie najczęściej badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u osób bez objawów neurologicznych wykonuje



się przy podejrzeniu lub rozpoznaniu zakażenia HIV. W większości badań dotyczących charakterystyki odczynów krętkowych w PMR nie uczestniczą jednak osoby zakażone HIV. Choć nieliczne dane sugerują brak rozbieżności, należy mieć to na uwadze podczas interpretacji wyników w tej populacji.

Warto przyjrzeć się bliżej poszczególnym odczynom krętkowym w PMR. Większość badań oceniła FTA, FTA-ABS, FTA-PBS lub MHA-TP. Odczyn FTA-ABS miał większą swoistość niż FTA, który z kolei był bardziej czuły. Dane na temat MHA-TP, choć bardziej ograniczone, sugerują, że odczyn ten jest względnie czuły i swoisty. Badania dostarczyły niewiele informacji na temat odczynu hemaglutynacji *T. pallidum*, testu aglutynacji (*T. pallidum* particle agglutination, TP-PA) i IgM-FTA, a zatem nie można ich odpowiednio zinterpretować. Różnice w swoistości były najbardziej widoczne między tymi badaniami, w których wykorzystano jako grupę kontrolną złożoną z osób niechorujących na kiłę układu nerwowego a tymi, w których grupę kontrolną stanowili chorzy na kiłę, ale bez rozpoznanej kiły układu nerwowego. Znaczenie kliniczne drugiej wspomnianej grupy uczestników badań jest większe, ponieważ badania serologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego wykonywane są zazwyczaj u pacjentów z dodatnimi odczynami kiłowymi w surowicy. Mniejsza swoistość u badanych z dodatnimi odczynami kiłowymi może mieć kilka przyczyn, w tym niejednoznaczne kryteria rozpoznania kiły układu nerwowego (które mogą dotyczyć w większym stopniu chorych na kiłę niż osób na nią niechorujących) i zanieczyszczenie płynu mózgowo-rdzeniowego krwią (co prowadzi do większej liczby dodatnich wyników odczynów krętkowych w PMR u chorych na kiłę). W większości badań rzadko brano pod uwagę zanieczyszczenie PMR krwią. Izzat i wsp. ustalili, że zanieczyszczenie 1 ml PMR tak niewielką ilością krwi jak 3 μ l przy mianie VDRL 1:256 może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami VDRL w PMR.²⁴ Jaffe i wsp. badali wpływ kontaminacji PMR krwią na wyniki niezaadsorbowanego, nierozcieńczonego FTA w PMR dwóch pacjentów z kiłą II okresu i mianem odczynu RPR 1:32 oraz 1:64.¹² Autorzy doszli do wniosku, że odczyn FTA w PMR nie jest fałszywie dodatni, jeśli liczba krwinek czerwonych nie przekracza 1000 na 1 ml PMR. Davis i Sperry odkryli, że zanieczyszczenie 1 ml płynu mózgowo-rdzeniowego 0,8 μ l krwi, w której odczyn FTA-ABS wypada na 4+, ilością która nie spowodowałaby widocznego podbarwienia PMR, może prowadzić do fałszywie dodatniego odczynu FTA.²⁵

Głównym ograniczeniem niniejszego przeglądu systematycznego jest różnorodność kryteriów diagnostycznych kiły układu nerwowego użytych w 18 ocenionych pracach. Mogła ona wpłynąć na zróżnicowanie wśród wykonanych odczynów krętkowych w PMR. Dodatkowo, inne wartości odnotowania ograniczenia dotyczyły niezgodności dotyczących uwzględnienia zanieczyszczenia PMR krwią, małej liczby badań z udziałem osób zakażonych HIV, badań z niewielką liczbą uczestników, które dostarczyły niepewnych danych. Włączenie pacjentów, u których zastosowano różne schematy leczenia, doprowadziło do kolejnej rozbieżności pod względem ustalenia dodatknych kontroli. Wiele prac było retrospektywnych i nie zawierało oceny kontroli wiarygodności potrzebnej do zapewnienia zgodności podczas przeprowadzania badań PMR. Autorzy pominieli badania analizujące miana odczynów krętkowych w PMR. Uznali, że kwestia ta wykracza poza ramy niniejszego przeglądu.

W tej pracy poruszono kilka istotnych problemów. By lepiej ocenić przydatność testów serologicznych płynu mózgowo-rdzeniowego, potrzebne są badania prospektywne z definicją kiły układu nerwowego o znaczeniu klinicznym. Dodatni odczyn VDRL w PMR uchodzi za najbardziej swoisty test w diagnostyce kiły układu nerwowego, lecz stosowanie go jako głównego kryterium rozpoznania może wpłynąć na przydatność kliniczną badania z uwagi na fakt, że 50% osób leczonych z powodu kiły układu nerwowego w praktyce ma ujemne wyniki odczynu VDRL w PMR. Konieczne są dalsze badania nad wykorzystaniem odczynu immunoenzymatycznego (EIA) w badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego,²⁶ rolą mian odczynów krętkowych i liczby przeciwciał w diagnostyce kiły układu nerwowego² i nad nowymi biomarkerami tego schorzenia.²⁷

Podsumowując, ujemne odczyny krętkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym uzyskane w badaniach epidemiologicznych mogą skutecznie wykluczyć kiłę układu nerwowego, jako że częstość występowania choroby jest mała. W praktyce klinicznej po uzyskaniu ujemnych wyników odczynów krętkowych w PMR można przypuszczać, że również VDRL w PMR będzie ujemny. Niemniej w 50% przypadków kiły układu nerwowego odczyn VDRL w PMR jest ujemny, zatem jeśli istnieje duże prawdopodobieństwo choroby, to ujemne odczyny swoiste w PMR mogą nie wykluczyć rozpoznania kiły układu nerwowego. Należy ponownie rozważyć obecne rekomendacje, by uwzględnić wspomniane ograniczenia stosowanych metod badawczych.



© 2012 American Sexually Transmitted Diseases Association. All rights reserved. Reprinted from Sexually Transmitted Diseases 2012; 39 (4): 291-7 Alexander S. Harding, BA, and Khalil G. Ghanem, MD, PhD The Performance of Cerebrospinal Fluid Treponemal-Specific Antibody Tests in Neurosyphilis: A Systematic Review with the permission from Wolters Kluwer Health

Piśmiennictwo

1. Lukehart SA, Hook EW III, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988; 109:855–862.
2. Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decisionmaking. *Ann Intern Med* 1986; 104:368–376.
3. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexual Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1–110.
4. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58:1, 207; quiz CE1–4.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1–12.
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6:e1000100.
7. Escobar MR, Dalton HP, Allison MJ. Fluorescent antibody tests for syphilis using cerebrospinal fluid: Clinical correlation in 150 cases. *Am J Clin Pathol* 1970; 53:886–890.
8. Mahony JD, Harris JR, McCann JS, et al. Evaluation of the C.S.F. FTA ABS test in latent and tertiary treated syphilis. *Acta Derm Venereol* 1972; 52:71–74.
9. Duncan WP, Jenkins TW, Parham CE. Fluorescent treponemal antibody-cerebrospinal fluid (FTA-CSF) test. A provisional technique. *Br J Vener Dis* 1972; 48:97–101.
10. Hooshman H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis—A study of 241 patients. *JAMA* 1972; 219:726–729.
11. Wilkinson AE. Fluorescent treponemal antibody tests on cerebrospinal fluid. *Br J Vener Dis* 1973; 49:346–349.
12. Jaffe HW, Larsen SA, Peters M, et al. Tests for treponemal antibody in CSF. *Arch Intern Med* 1978; 138:252–255.
13. Mcgeeney T, Yount F, Hinthorn DR, et al. Utility of the FTAABS test of cerebrospinal-fluid in the diagnosis of neurosyphilis. *Sex Transm Dis* 1979; 6:195–198.
14. Birry A, Kasatiya S. Evaluation of microhaemagglutination assay to determine treponemal antibodies in CSF. *Br J Vener Dis* 1979; 55: 239–244.
15. Kasatiya S, Birry A. Further evaluation of the microhaemagglutination test to determine treponemal antibodies in CSF. *Br J Vener Dis* 1980; 56:77–80.
16. Luger A, Schmidt BL, Steyrer K, et al. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebrospinal fluid. *Br J Vener Dis* 1981; 57: 232–237.
17. van Eijk RV, Wolters EC, Tutuarima JA, et al. Effect of early and late syphilis on central nervous system: Cerebrospinal fluid changes and neurological deficit. *Genitourin Med* 1987; 63:77–82.
18. Smikle MF, James OB, Prabhakar P. Diagnosis of neurosyphilis: A critical assessment of current methods. *South Med J* 1988; 81: 452–454.
19. Lee CT, Cheong WK, Thirumorthy T, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid in asymptomatic late syphilis. *Ann Acad Med Singapore* 1989; 18:684–686.
20. Marra CM, Critchlow CW, Hook EW III, et al. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol* 1995;52:68–72.
21. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000; 11:224–234.
22. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, et al. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. *Neurology* 2004; 63:85–88.
23. Castro R, Prieto ES, Aguas MJ, et al. Evaluation of the *Treponema pallidum* particle agglutination technique (TP.PA) in the diagnosis of neurosyphilis. *J Clin Lab Anal* 2006; 20:233–238.
24. Izzat NN, Bartruff JK, Glicksman JM, et al. Validity of the VDRL test on cerebrospinal fluid contaminated by blood. *Br J Vener Dis* 1971; 47:162–164.
25. Davis LE, Sperry S. The CSF-FTA test and the significance of blood contamination. *Ann Neurol* 1979; 6:68–69.
26. O'Donnell JA, Emery CL. Neurosyphilis: A current review. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:277–284.
27. Marra CM, Tantalo LC, Sahi SK, et al. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis* 2010; 37:283–287.



KOMENTARZ



Dr hab. n. med.

Agnieszka Serwin

Katedra i Klinika Dermatologii

i Wenerologii

Uniwersytet Medyczny

w Białymstoku

Do zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) krętkiem bladym dochodzi już w okresie kiły wczesnej. Badania na królikach wykazały, że *Treponema (T.) pallidum* stwierdzany jest w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) w ciągu kilku godzin po zakażeniu. Materiał genetyczny bakterii jest wykrywalny w PMR u 1/4 chorych z kiłą wczesną objawową i u niemal 30% z kiłą wczesną utajoną. Również u 2/3 chorych z kiłą utajoną późną stwierdzano materiał genetyczny krętka bladego w płynie mózgowo-rdzeniowym. U większości zakażonych dochodzi do samoistnej eliminacji krętków z OUN, ale u około 20% chorych rozwijają się powikłania neurologiczne, najczęściej pod postacią bezobjawowej kiły OUN.

Nie ma dolegliwości, objawu lub odchylenia stwierdzanego w badaniu neurologicznym, radiologicznym, który byłby swoisty dla kiły OUN. Ostatnio zwraca się uwagę na znaczenie takich objawów, jak niewyjaśniona utrata wzroku lub słuchu jako potencjalnych konsekwencji zakażenia OUN krętkiem bladym.

Diagnostyka kiły OUN pozostaje wyzwaniem. Wskazania do punkcji lędźwiowej i badania PMR ustala się indywidualnie. Według ostatnich zaleceń Międzynarodowej Unii Zwalczenia Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) z 2008 r. punkcję i badanie PMR należy przeprowadzić u chorego na kiłę, gdy stwierdza się, mogące wynikać z inwazji OUN, objawy lub odchylenia:

- w badaniu neurologicznym,
- w badaniu okulistycznym,
- w badaniu otolaryngologicznym.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV badanie PMR może być szczególnie potrzebne, gdy liczba komórek CD4 wynosi $<350/\mu\text{l}$ lub miano odczynu RPR w surowicy – powyżej 1:32, a zwłaszcza

gdy pacjent ma kiłę utajoną późną, o nieznanym czasie trwania oraz przy niepowodzeniu leczniczym.

Diagnostyka laboratoryjna kiły OUN nie jest prosta, zważywszy na brak jednoznacznych standardowych kryteriów. W płynie mózgowo-rdzeniowym bierze się pod uwagę zwiększoną pleocytozę, głównie z komórek jednojądrzastych (powyżej $5-10/\text{mm}^3$), zwiększone stężenie białka oraz obniżone stężenie glukozy ($<40 \text{ mg/dl}$). Szczególne dylematy budzi interpretacja odczynów serologicznych w PMR głównie ze względu na przenikanie przeciwciał (przede wszystkim klasy IgG) przez uszkodzoną procesem zapalnym barierę krew-PMR. Podkreśla się, że odczyny serologiczne w PMR i w surowicy pacjenta powinny być wykonane jednocześnie w tym samym laboratorium, przy użyciu odczynników tego samego producenta.

Do rozpoznania kiły OUN upoważniają, wg ostatnich zaleceń IUSTI:

Dodatni wynik odczynu krętkowego w płynie (TPHA/TPPA/MHA-Tp lub FTA-Abs) wraz z podwyższoną pleocytozą ($>5-10$ komórek w mm^3) lub, samodzielnie, dodatni wynik odczynu VDRL w PMR. Ten ostatni charakteryzuje się bardzo dużą swoistością, ale niedostateczną czułością – wynik jest ujemny u około połowy chorych na kiłę OUN. Natomiast odczyny krętkowe cechują się dużą czułością i niedostateczną swoistością, dlatego ich wartość w diagnostyce kiły OUN bywa kwestionowana. Najczęściej uważa się, że ujemne wyniki odczynów krętkowych w PMR są podstawą do wykluczenia kiły OUN.

W przedstawionym artykule autorzy podjęli próbę systematycznego przeglądu oryginalnych prac na temat znaczenia wyników odczynów krętkowych w PMR dla rozpoznania, a przede wszystkim wykluczenia kiły OUN. Posługując się dwuetapową procedurą, przeanalizowali streszczenia, a następnie publikacje z różnych baz danych, do maja 2010 r., także nieanglojęzyczne, spełniające cztery kryteria włączenia: 1) praca oryginalna dotycząca ludzi, 2) ocena przynajmniej jednego odczynu krętkowego wykonanego w PMR, stosowanego w praktyce klinicznej, 3) pewne rozpoznanie lub wykluczenie kiły (na podstawie wyników odczynów serologicznych lub wykrycia krętków w ciemnym polu widzenia mikroskopu), 4) rozpoznanie kiły OUN na podstawie zarówno od-



chyleń laboratoryjnych, jak i dolegliwości lub objawów, stwierdzane w badaniu neurologicznym. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano zaledwie 18 publikacji, w tym cztery opisujące badania z udziałem pacjentów zakażonych HIV, u których ryzyko rozwoju kiły OUN uważa się za dwukrotnie większe niż u pacjentów HIV(-).

Najciekawszym aspektem przeprowadzonego przeglądu jest ocena ujemnej wartości predykcyjnej (negative predictive value, NPV) odczynów krętkowych w PMR, czyli prawdopodobieństwa braku choroby (tu: kiły OUN) u osoby z ujemnym wynikiem testu diagnostycznego. O wartości NPV testu decyduje jego czułość, swoistość a także częstość występowania schorzenia w danej populacji. Niemniej przy czułości 100% NPV wyniesie także 100%, niezależnie od wartości dwóch pozostałych zmiennych.

Autorzy stwierdzili, że pomimo bardzo wysokiej czułości odczynów, nie była ona zawsze stuprocentowa, co może podważać stwierdzenie, że ujemny wynik odczynu krętkowego w PMR w praktyce wyklucza kiłę OUN u osób zakażonych krętkiem bla-

dym. Największą zmienność NPV w PMR odnotowano dla odczynu FTA-ABS, najmniejszą (i tym samym najwyższą wartość NPV) – dla odczynu TPHA.

Autorzy artykułu zwracają uwagę na niejednorodność kryteriów diagnostycznych kiły OUN w analizowanych badaniach, konieczność przeprowadzania większej liczby badań prospektywnych, a także badań oceniających wartość odczynów immunoenzymatycznych w PMR (odczyny te w wielu krajach rozwiniętych są podstawą badań przesiewowych w diagnostyce kiły) oraz poszukiwania nowych wskaźników zajęcia OUN przez swoisty proces chorobowy.

W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że ujemny wynik odczynów krętkowych w PMR może wykluczać kiłę OUN na poziomie populacyjnym, ponieważ zasadniczo zachorowalność na kiłę OUN jest mała. W szczególnych sytuacjach jednak, np. u osób zakażonych HIV, ujemne wyniki tych odczynów nie muszą wykluczać kiły OUN. Autorzy zwracają uwagę na konieczność ponownego rozważenia obowiązujących zaleceń z uwzględnieniem tych ograniczeń.