

Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y
Neurocirugía de Chile

Chile

Carrada-Bravo, Teodoro

Síndromes neuropsiquiátricos causados por Treponema pallidum

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 53, núm. 3, septiembre, 2015, pp. 175-186

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331542277005>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

Síndromes neuropsiquiátricos causados por *Treponema pallidum*

Neuropsychiatric syndromes caused by *Treponema pallidum*

Teodoro Carrada-Bravo

*“Neurosypilis” (NS) refers to infection of the central nervous system (CNS) caused by *Treponema pallidum*. NS can occur at any time after initial infection (syphilitic chancre). Most common early course of NS involve the cerebrospinal fluid (CSF), meninges, vasculature and uvea: asymptomatic meningitis, symptomatic meningitis, meningovascular disease. Late disease after 10 years, generally involves the brain and spinal cord parenchyma as general paralysis of the insane and tabes dorsalis. Each form has characteristic neuropsychiatric syndromes, but in some cases there is overlap between the clinical, and radiologic findings. Other forms such as gummas, diverse psychiatric manifestations and syphilitic amyotrophy, have also been described. Diagnosis and therapy are based on the cytochemical study of CSF, serology plays a key role (non-treponemal and treponemal tests). The most effective treatment is penicillin. This reviews also describes neuropathology and the atypical or masked forms of this complex disease including co-infection by human immunodeficiency virus.*

Key words: Neurosypilis, neuropsychiatric syndromes, neuropathology, diagnosis, treatment.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2015; 53 (3): 175-186

Introducción

La neurosífilis (NS) fue la primera enfermedad mental con un correlato anatomopatológico amplio¹, causada por *Treponema pallidum*²⁻⁴. En la era de la penicilina después de 1948, fue usada como recurso terapéutico de la NS y, las admisiones de los hospitales psiquiátricos disminuyeron considerablemente, como se demostró en la cohorte de 60 años publicada por Leite-Gastal y cols., de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil⁵, sin embargo, la pandemia por el Virus de la Inmu-

nodeficiencia Humana (VIH) la ha hecho resurgir, con cambios de las formas clásicas, y mayor heterogeneidad clínica⁶⁻⁸. En este trabajo, se hace revisión actualizada de las variantes clásicas de NS, la patogenia y la neuropatología, el diagnóstico y manejo terapéutico.

Patogenia de la sífilis no-tratada

El *T. pallidum* se adquiere principalmente por contacto sexual con los exudados infecciosos de lesiones tempranas y húmedas de la piel y las

Recibido: 13/04/2015

Aceptado: 27/07/2015

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ MC (UNAM), Dip Bact (London). Investigador principal del Centro de Estudios en Infectología Tropical.

membranas mucosas, o con líquidos de personas infectadas (semen, sangre, saliva, secreciones vaginales), y en raras ocasiones por besos o acariciar a niños con sífilis congénita temprana. Puede transmitirse por transfusiones de sangre, si el donante pasa por las fases tempranas de la enfermedad. Algunos médicos han contraído lesiones ulcerosas en la mano, después del examen clínico de lesiones infecciosas. La infección fetal suele acaecer por vía transplacentaria o durante el parto, en presencia de sífilis materna activa⁹.

Tras un período de incubación de 10 días a tres meses (promedio tres semanas), en el sitio de la microlesión inicial aparece una úlcera indolora, bordes indurados, con exudado seroso (chancro primario), comienza así la entrada subclínica de la bacteria al torrente sanguíneo, y surgen los bultos ganglionares satélites, firmes e indoloros. Al cabo de cuatro a seis semanas el chancro involuciona, pero en los enfermos no-tratados la sífilis secundaria se disemina con exantema del tronco y la raíz de las extremidades, maculopapulosa y simétrica, abarca las palmas de las manos y plantas de los pies, acompañada en el 4-11% por alopecia parchada “en trasquilones” y/o condilomas planos localizados en el periné, nalgas y región perianal^{3,10,11}.

Adviértase, *T. pallidum* puede invadir el sistema nervioso central (SNC) en cualquier fase de la enfermedad, incluso desde las primeras horas del chancro primario 20%, y en la fase secundaria bacteriemia alcanza un 70%^{12,13}. Se multiplica en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y las leptomeninges incluyendo las arterias medianas y pequeñas, y más tarde invade el parénquima cerebral y/o médula espinal generando un espectro variados de cuadros neuropsiquiátricos^{7,8,14}. La coinfección con VIH acelera el curso de la sífilis, provocando meningitis y meningoencefalitis precoces y de curso más grave, particularmente en aquellos enfermos con cuentas de linfocitos T-CD4+ menores a 350 células/mL^{6,8}. A veces, la NS se acompaña de lesiones terciarias cardiovasculares (aortitis, aneurismas y daño a las coronarias)¹⁵ y/o gomas en la piel y mucosas, los huesos y articulaciones^{2,16,17}.

Las formas clínicas de la neurosífilis

Hay tres apartados: A) *precoces*: asintomática, meningitis, meningovascular y uveítis. B) *tardías*: demencia paralítica progresiva, tabes dorsal. C) *otras*: gomas, amiotrófica y lesiones de los pares craneales^{7,18,19}. La Dra. C. M. Marra y cols han descrito las anomalías registradas en los títulos séricos de la reagina plasmática rápida (RPR) y las alteraciones del LCR en los enfermos sifiliticos^{20,21}. En el período antes del uso de la penicilina 1932-1942 se publicó la Monografía clásica de Merrit-Adams²², basada en el estudio de 2.263 casos nuevos de sífilis, y se produjeron 676 (30%) de NS, desglosados como sigue: asintomática 209 (31%), tabes dorsal 203 (30%), demencia paralítica progresiva 81 (12%), meningovascular 68 (10%), meningitis sifilitica aguda 41 (6%), tabodemencia 20 (3%), sordera bilateral 7 (1%) y otras 7 (1%)²². Actualmente, siguen presentándose todas las formas clásicas, aunque la proporción relativa está variando, influida seguramente por los cambios demográficos, la economía, las comunicaciones más rápidas, la cultura y las costumbres sexuales de los países y los diversos grupos humanos^{3,9-11,15}.

Neurosífilis asintomática

Cursa sin síntomas ni signos neuropsiquiátricos. Alrededor de la tercera parte presenta proteinorraquia < 45-100 mg/dl, y pleocitosis de predominio linfoplasmocítico < 4-10 células/mm³ y glucorraquia normal. Por lo general, el análisis reaginico del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) es positivo tanto en el suero como en el LCR, esta prueba es poco sensible 40-60% pero muy específica 100%¹⁹. El diagnóstico se reafirma con una prueba treponémica como absorción de anticuerpos treponémicos fluorescente (FTA), y mejor aún la absorción de anticuerpos treponémicos en gel-inerte (TP-AG). Aproximadamente el 5 a 10% progresará hacia las formas sintomáticas, principalmente aquellos con proteinorraquia elevada 50-200 mg/dl y 10-100 células por campo o más. Es posible encontrar bandas oligoclonales

con producción intratecal de IgM, y aumento del índice IgM/albumina^{7,19}. El patrón de referencia para confirmar la infección por *T. pallidum* es la inoculación del LCR en el testículo del conejo, capaz de detectar 10 espiroquetas por inoculado, la prueba precisa tres meses, y está disponible en los laboratorios de investigación² (Lukehart SA y cols. Ann Intern Med 1998; 109: 855-62), es importante evitar la punción lumbar contaminada de sangre, que podría resultar de un análisis reagínico falso-positivo^{3,19-24}. Aquellos enfermos VIH (+) con título sérico RPR 1:32 o más y cuenta de linfocitos T CD4+ de 350 o menos, tienen riesgo alto de sufrir NS-activa y rápidamente progresiva²⁰⁻²³.

Sífilis meníngea aguda

Ocurre por lo general en los dos años primeros postprimoinfección, y a veces, cursa con exantema secundario vigente en 10% de los casos²². El inicio es más acelerado y grave en personas VIH+²³. Comienza con cefaleas, náuseas, vómitos, rigidez de la nuca, la fiebre es poco común. Se ha registrado la inflamación preponderante del techo cerebral (crisis convulsivas, afasia, hemiplejia, confusión-

delirio), o bien de la porción basal con déficit de los pares craneanos, en orden descendente VII, VIII, VI, y II, rara vez se da la hidrocefalia aguda por la obstrucción de los agujeros de Lushka y Magendie o la mielitis transversa^{4,7,18,22}, y se ha publicado casos con crisis convulsivas subintranantes^{24,25}. La punción lumbar con aumento en la presión de apertura, el LCR con VDRL o RPR (+) y la prueba TP-AG también (+). La meningitis sin tratamiento adecuado, evolucionará a formas más graves, particularmente cuando se acompaña de manifestaciones psiquiátricas con deterioro mental. El estudio anatomo-patológico muestra: inflamación aguda de leptomeninges con exudado fibrinoso, en el examen histológico con infiltrado inflamatorio mixto de predominio mononuclear y escasos polimorfonucleares neutrófilos, más edema y gliosis de la corteza cerebral subyacente (Figura 1A), más tarde se incrementan las bandas de fibrosis con presencia de microgranulomas (Figura 1B), el añadido es la endoarteriolitis por proliferación endotelial, con infiltrado linfoplasmocitario “en manguito” perianteriolar de Nissl-Alzheimer²⁵ (Figura 1C), generadora de obstrucción luminal, y más rara vez la dilatación aneurismal^{1,26}.

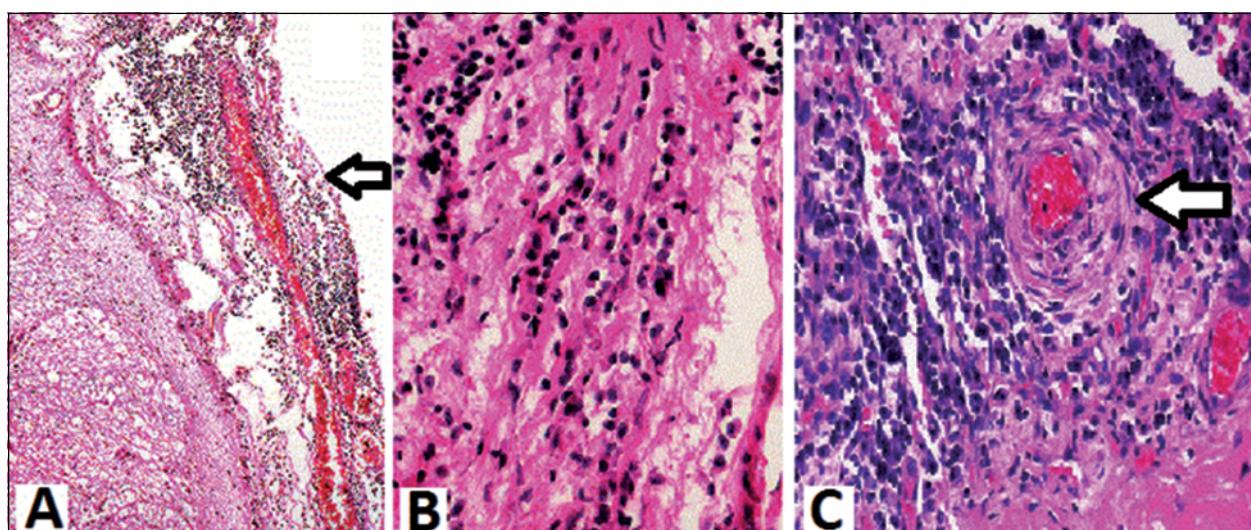


Figura 1. La NS-meningovascular. A) Infiltrado linfoplasmocítico de las leptomeninges (flecha), más edema cerebral, gliosis reactiva y pérdida neuronal de la corteza subyacente Tinción HE 50x; B) La duramadre se engruesa por la proliferación de fibras colágenas en banda HE 100x; C) Las arteriolas meníngeas con infiltrado denso periarteriolar y estrechamiento luminal, propio de la vasculitis Nissl-Alzheimer. HE 100x.

Neurosífilis meningovascular

Por lo general ocurre en los diez primeros años post-infección primaria. El cuadro clínico: ictus cerebrovascular brusco en un adulto menor de 50 años, con antecedentes de promiscuidad sexual o haber tenido enfermedades venéreas, el inicio es precedido por cefalea progresiva, vértigo, insomnio, pérdida de la memoria y a veces, trastornos de la personalidad o crisis convulsivas^{22,27,28}. La oclusión más frecuente de la arteria cerebral media produce afasia del hemisferio dominante, pérdida hemisensorial contralateral, hemianopsia homónima y hemiparesia. El daño en la arteria basilar suele incluir también las cerebelosas anterior, y superior y se traduce por: nistagmo, vértigo, diplopía, desviación oblicua o parálisis de la mirada, pérdida sensorial hemilateral o cruzada, disartria, hemi-o-cuadriparexia, ataxia cerebelosa ipsolateral, síndrome de Horner y coma²⁹. El denominador común es la endarteritis de Hubner, afectándose principalmente la cerebral media 66%, la basilar 25% y espinal anterior^{1,26}. El estrechamiento luminal con infarto isquémico se demuestra con las imágenes de resonancia magnética (RM) (Figura 2A) y se complementa con arteriografía cerebral^{29,30}. (Figura 2B). El estudio histopatológico muestra: engrosamiento meníngeo y proliferación fibroblástica

en arterias de calibre mediano, hiperplasia de la íntima y adelgazamiento de la media muscular²⁶, más el infiltrado inflamatorio mononuclear de los capilares y adventicia, generadora de la estenosis, trombosis e infarto isquémico cerebral^{1,15,25,31} (Figura 2C). En el diagnóstico diferencial debe considerarse la aterosclerosis, el lupus eritematoso sistémico y la poliarteritis nudosa, angitis granulomatosa y SIDA. El tratamiento intensivo con penicilina-G endovenosa, a dosis altas, puede resultar en mejoría dramática del cuadro clínico³¹⁻³⁴.

Demencia paralítica progresiva (DPP)

Meningoencefalitis crónica de predominio frontal temporal, caracterizada por la pérdida de la citoarquitectura cortical con degeneración neuronal, y se manifiesta por cuadros neuropsiquiátricos diversos y variados, “prácticamente cualquier desorden mental puede simular la DPP”, y ocurre después de 15 o 20 años tras el chancre sifilitico^{4,7,18,35}. El síndrome se instaura insidiosamente con irritabilidad, fatiga excesiva, amnesia, cambios de la personalidad, adormilamiento y descuido del aseo personal, cefaleas, agresividad, trastornos del sueño y pérdida de peso²². Se ha descrito también disartria, tremor lingual y de las manos, afa-

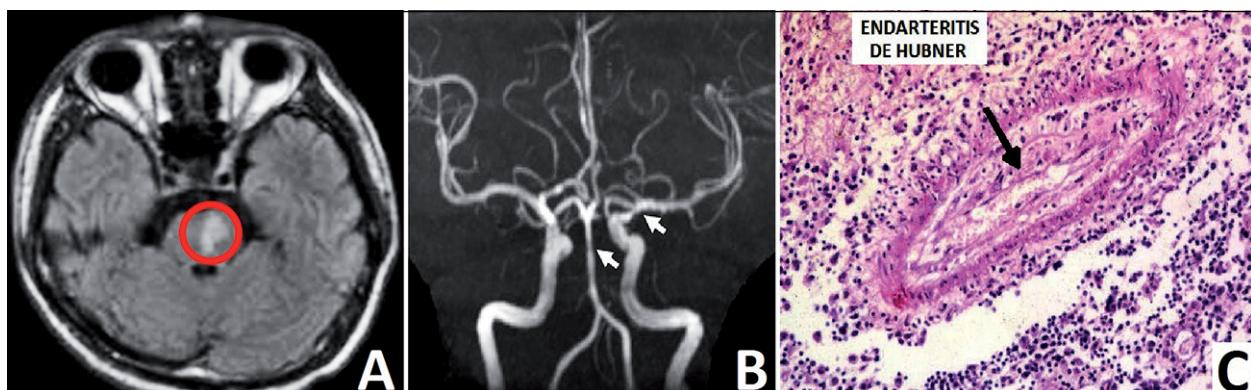


Figura 2. NS-meningovascular. A) Varón promiscuo, 45 años de edad, llegó a urgencias con ictus pontino brusco: hemiparesia izquierda, parálisis facial, elevación del velo palatino y dificultad para deglutir, en la RM se observó zona hemorrágica con alta densidad en el puente de Variolo (Círculo); B) La angiografía mostró estrechamiento de la arteria basilar y la comunicante posterior (flechas); C) El *Treponema pallidum* adherido al endotelio genera una proliferación casi oclusiva, con denso infiltrado mononuclear periarteriolar de Hubner HE 100x.

sia, ataxia, crisis epilépticas, parálisis de músculos oculares y atrofia óptica³⁵⁻³⁷. En fase tardía se ha registrado: juicio errado, fragilidad emocional, depresión-excitación, confusión-desorientación, falsa imaginería, convulsiones, pérdida de fuerza en las extremidades e incontinencia vésico-anal¹²²⁻³⁹.

No hay “estándar de oro” para diagnosticar la DPP, pero se acostumbra solicitar análisis serológicos no-treponémicos VDRL o RPR y análisis treponémicos confirmatorios como FTA o TPAG^{2,3}. Castro y cols., demostraron que RPR en LCR tiene sensibilidad 75% contra VDRL 70,8% y la especificidad del 99% contra 99,3%, respectivamente, además la RPR es pronta y cuesta menos⁴⁰. La sola presencia de anticuerpos treponémicos no garantiza el diagnóstico de NS, porque puede ser resultado de la difusión pasiva sangre-LCR, más que por actividad de la sífilis cerebral^{2,41}. Generalmente se ha encontrado pleocitosis linfocítica, aunque el 27% de los enfermos con DPP tuvieron cinco o menos células/uL en LCR²². Con la RM-cerebral se ha observado atrofia frontal temporal bilateral, con lesiones T-2 hiperintensas y focales, indicativas de las gliosis reactiva⁴² (Figura 3). En otro estudio se demostró: el grado de atrofia en el lóbulo temporal se correlacionó inversamente con la posibilidad de una recuperación mental, después del tratamiento intensivo con penicilinas⁴³.

En el examen neuropatológico del encéfalo con DPP: paquimeningitis con atrofia manifiesta de los lóbulos frontal y temporal (Figura 4A), epендимитис granular, hipergliosis reacional con proliferación de astrocitos fibrilares “en bastón” (Figura 4B) e infiltrado mononuclear difuso distribuido por la corteza, las meninges y los surcos cerebrales, con acumulación del hierro en los tejidos infectados^{1,17,26}. Los *Treponemas* argirófilos son particularmente abundantes en la corteza frontal, el hipocampo y los ganglios basales (Tinción de Warthin-Starry) en la mitad de los cerebros examinados, y también dentro de las neuronas utilizando las técnicas de la microscopía electrónica de transmisión, en cortes ultrafinos^{1,10,44} (Figura 4C). Es aconsejable que los neurólogos y los psiquiatras promuevan el cribado serológico sistemático de todos los enfermos durante la primera consulta o in-

ternamiento hospitalario. La meta es incrementar la sospecha clínica temprana, y evitar la demencia tardía poco tratable⁴⁵.

Tabes dorsal (TD)

Tabes en latín significa *licuefacción*. Es una mieloneuropatía crónica y lentamente progresiva, caracterizada por el daño de las raíces sensitivas posteriores y los ganglios de la raíz dorsal, es más frecuente en los varones y hace su aparición a los 18-30 años tras la sífilis primaria^{4,46}. Clínicamente se manifiesta por dolores fulgurantes y episódicos en las extremidades inferiores del territorio lumbosacro^{7,14}. La quinta parte de los enfermos tendrá crisis viscerales con dolor epigástrico paroxístico, irradiado al tórax o al resto del abdomen, acompañado por náusea, vómitos y deja al enfermo exhausto; menos frecuentes son las intestinales con diarrea y dolor cólico intenso, o las rectales con tenesmo álgido. La crisis faringolaríngea cursa con trastornos en la deglución y disnea¹⁹. Al cabo de dos a cinco años se anuncian las parestesias y arreflexia osteotendinosa, pero la fuerza muscular se mantiene casi normal. En fase tardía, la vejiga se torna hipotónica, se añade la incontinencia urinaria, el megacolon con estreñimiento e impotencia sexual³⁷.

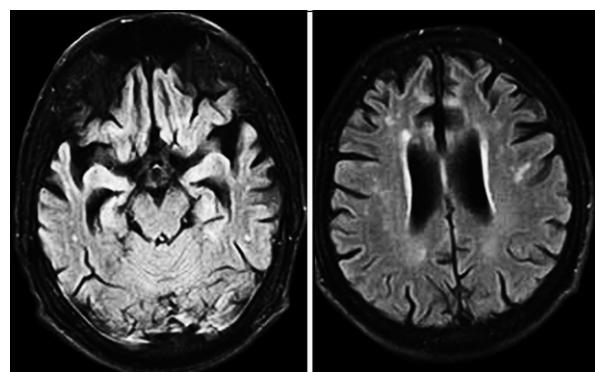


Figura 3. Varón promiscuo de 40 años, con cambios del carácter, delirio de grandeza, amnesia y agresividad, progresivas. Signo de Babinski bilateral, la RPR en sangre 1:64 y en LCR 1:8. La RM cerebral mostró atrofia frontotemporal, lesiones hiperintensas pequeñas y subcorticales. Se diagnosticó demencia paralítica sifilitica.

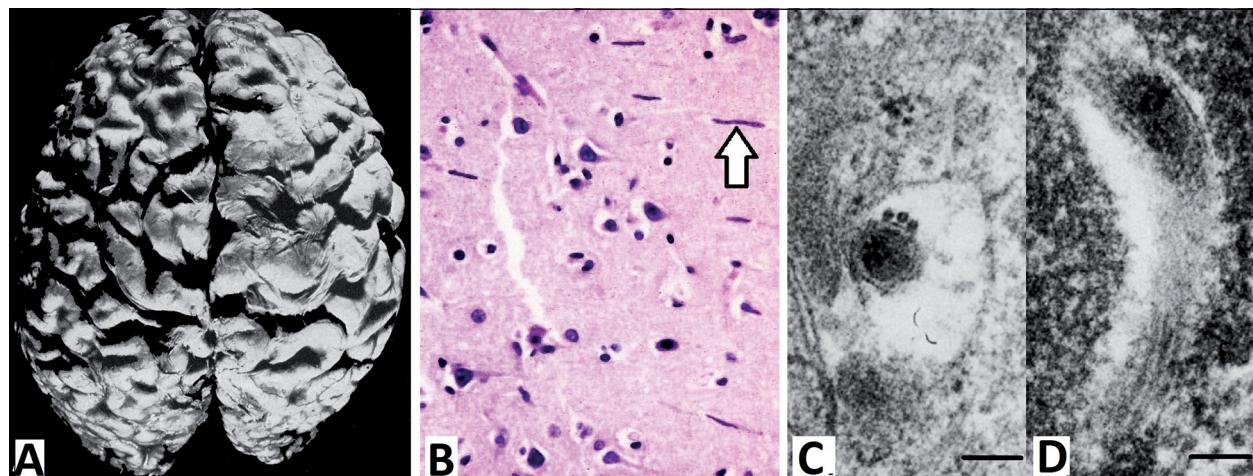


Figura 4. Demencia paralítica progresiva. A) Al examen neuropatológico: engrosamiento menígeo, atrofia cerebral, ventriculitis granular, hidrocefalia; B) Los cortes histológicos de la corteza frontal con pérdida y degeneración neuronal, hiperplasia de astrocitos fibrilares “en bastón” HE x100; C y D) En cortes ultrafinos se confirmó la presencia del *Treponema pallidum* y la reacción de polimerasa en cadena también positiva. La barra representa 0,1μm.

Al examen neurológico: las pupilas de Argyll-Robertson (PAR) (Figura 5A), anisocóricas con miosis más cargada de un ojo, abolición del reflejo luminoso del iris, pero como respuesta a la acomodación si cambian de tamaño⁴⁷. Arreflexia aquileo-patellar, pérdida temprana de los sentidos de vibración (apalestesia) y de la posición (abastiesia). Marcha atáxica inestable de base ancha, imposibilidad de mantener los pies juntos con los ojos cerrados, produciéndose oscilaciones hasta caerse incluso (signo de Romberg positivo)⁴⁸. En un porcentaje variable del 1 al 10% se ha registrado las articulaciones de Charcot desajustadas: las alteraciones de la sensibilidad propician las microfracturas con esclerosis de las rodillas, derrame articular, osteofitosis, y edema de los tejidos blandos (Figura 5B), y mal perforante plantar^{49,50}. Ocasionalmente la TD se asocia con sífilis cardiovascular¹⁵ y/o DPP^{51,52}. En la TD la pleocitosis linfocítica no excede 70 celulas/mm³ con proteinorraquia moderada. El análisis reagínico VDRL es positivo en el suero y el LCR 65%; sólo en LCR 10%; sólo en suero 5%; y es negativo en ambos 20%, aunque se han reportado casos de TD con LCR normal⁵².

El examen neuropatológico: desmielinización de los cordones medulares posteriores, más accentuada en la columna de Goll, la lesión se demuestra

mejor con la tinción de Weigert-Pal (WP)²⁶ (Figura 5C). Las fibras procedentes de cada retina terminan dentro de los núcleos pretectales del mesencéfalo, los que envían nuevas fibras hacia ambos núcleos de Edinger-Westphal para activar la función pupilar con luz brillante, y muy cerca corren las fibras simpáticas dilatadoras de la pupila, la lesión PAR se da en ese sitio de la convergencia⁴⁷.

Otras formas de neurosífilis

El goma es una formación nodular y granulomatosa, único o múltiple, forjado a partir de la piamatred inflamada. Es una masa ocupativa intracerebral, mide de pocos a varios centímetros de diámetro, compuesta por infiltrado periférico linfoplasmocitario con presencia de células gigantes multinucleadas, y necrosis gomosa central. El efecto de masa pseudotumoral comprensiva se diagnostica por la tomografía axial computada (TAC) o la RM y se confirma en la biopsia y con la aplicación molecular de la reacción de polimerasa en cadena (RPC). Los gomas múltiples desaparecen rápidamente bajo un tratamiento con penicilina-6 a dosis altas^{17,26,53,54}.

J. M. Flood y cols., investigaron retrospectivamente 117 pacientes de NS, diagnosticados así: asin-

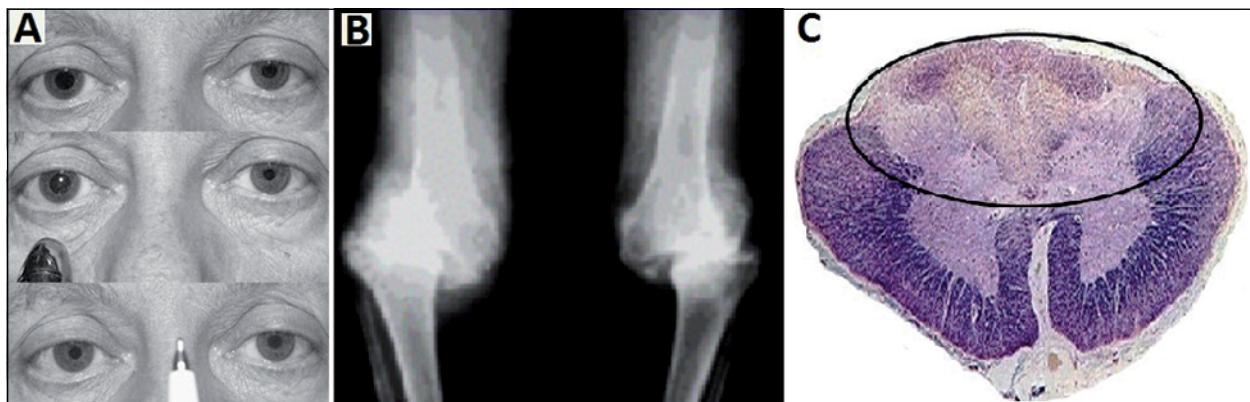


Figura 5. Tabes dorsal. A) Pupilas de Argyll-Robertson: *arriba* anisocoria y miosis de la pupila izquierda; *en medio* con el estímulo luminoso no hay cambio; *abajo* la acomodación si genera una respuesta pupilar del iris; B) Las articulaciones de las rodillas con osteoesclerosis, fragmentación y desajuste articular, marcas de la artropatía neuropática de Charcot; C) Desmielinización intensa de los cordones posteriores de la médula espinal (óvalo) Tinción Weigert-Pal 100x.

tomáticos 37 (32%); con cambios de la personalidad 39 (33%); ataxia 33 (28%); ictus cerebrovascular 27 (23%); oculopatías 20 (17%); trastornos vesicales 20 (17%); dolores lancinantes 12 (10%); cefalea-vértigo-hipoacusia 12 (10%) y crisis convulsivas 8 (7%), todos ellos diagnosticados con el contexto de la epidemia VIH-SIDA en San Francisco California⁵⁵.

En Dinamarca A. G. Danielsen y cols., recogieron 92 pacientes de NS. El inicio clínico con alteraciones neurológicas 33 (36%) y con manifestaciones psiquiátricas 16 (17%), principalmente alucinaciones, delirio de grandeza, síndromes esquizofrénicos, estados depresivos y episodios maníacos. La cuarta parte de ellos 25 (27%) eran asintomáticos; 9 (10%) con síndrome meningovascular; 46 (50%) mostraron cuadros psiquiátricos diversos, y sólo 12 (13%) quedaron sin clasificar⁵⁶.

En síntesis: la neurosífilis abarca un espectro vasto y variado de síndromes neuropsiquiátricos, ese polimorfismo le ha ganado el nombre de “*gran simuladora*”, por ello, ha de tenerse en mente en todos los diagnósticos diferenciales de los enfermos neurológicos y psiquiátricos. Los expertos recomiendan el tamizaje serológico con aplicación del VDRL o RPP en todas las embarazadas, las personas promiscuas, y aún más en los grupos con alto riesgo (trabajadores sexuales, hombres que han tenido sexo con otros hombres (HSH), farmaco-dependientes a la cocaína, trabajadores migrantes,

encarcelados reincidentes y sujetos con antecedentes de haber sufrido enfermedades venéreas o síndrome de inmunodeficiencia adquirida). La sífilis y el VIH son compañeros, aliados inseparables^{6,23}.

Diagnóstico

La sospecha temprana de la NS se logra con la historia clínica, y se confirma con pruebas de laboratorio^{3,4,7}. En los estudios de neuroimagen la TAC y la RM son inespecíficas pero sirven para apuntalar el diagnóstico topográfico y evaluar el tipo y grado del daño cerebral^{26,35}, pero es principal realizar el examen del LCR³⁷. En una serie de 117 pacientes con NS la cuenta celular media de los leucocitos fue 25 (rango 0-6.700), pero en los sintomáticos la mediana de la pleocitosis fue 50 (rango 5-89) contra los asintomáticos 2,5 (rango 0-267); del mismo modo, la mediana de la proteinorraquia fue significativamente más alta en los sintomáticos 70 vs asintomáticos 55 ($p = 0,02$). Título medio del VDRL-sérico en el momento del diagnóstico era reactivo a la dilución 1:128 (rango 1:1-1:4.096), aunque la mediana en los casos con uveítis llegó a 1:512, y la mediana más baja correspondió a los asintomáticos 1:64 ($P = 0,007$). La glucorraquia medida fluctuó de 23 a 278 mg/dL mediana 53, las cifras más bajas correspondieron a los enfermos meningovasculares, y las más altas se dieron en la NS-asintomática^{55,56}.

El recuento celular en el LCR es el dato más valeadero acerca de la actividad del proceso y de la respuesta al tratamiento⁵⁵⁻⁵⁷. Hay otras pruebas no-treponémicas y microscópicas como USR (un-heated serum reagin), y se utiliza una suspensión acuosa de cardiolipina-lecitina más cloruro de colina para evitar la inactivación por calentamiento y es muy estable. La Dra. G d C Morrello y cols., la compararon contra el VDRL-tradicional y evaluaron 106 muestras del LCR procesadas simultáneamente con VDRL vs USR, hubo 8 (7,5%) concordantes por ambos métodos; 76 (90,57%) no-reactivas por los dos métodos y sólo 2 (1,89%) eran discordantes, si bien el VDRL en LCR es la prueba de oro para el diagnóstico, el USR es el más barato, técnicamente más práctico y los reactivos son accesibles en el mercado⁵⁸, y para la confirmación se podría utilizar la FTA-ABS, TP-AG o ELISA-recombinante^{2,4,7,18,20}.

En pocos laboratorios de investigación se acostumbra realizar la inoculación del LCR en el testículo del conejo, este proceso es costoso y tardío¹, por ello, cada vez se usa más la RPC⁵⁹. En un modelo de infección experimental en conejos se observó: algunos aislamientos del *T. pallidum* mantenidos por pases sucesivos son más neurovirulentos, los conejos inoculados con la cepa 14 a/a tuvieron un grado mayor y más rápido de neuroinvasión⁶⁰. Este método de tipificación molecular se ha perfeccionado con el uso de varias sondas moleculares gene-específicas, la partición del ADN con enzimas de restricción y la RPC: en un estudio de 44 enfermos con neurosífilis 22 (50%) estaban infectados por el subtipo-molecular 14d/f, comparado con sólo 9 (23%) de 39 infectados por otras seis cepas combinadas ($p = 0,01$), esta investigación novedosa abre la puerta para conocer a fondo los mecanismos moleculares de la neuroinvasión y la neuroepidemiología del porvenir⁶¹.

Terapéutica

De entrada, debe trabajarse “en equipo” (neuroólogo-psiquiatra-radiólogo-epidemiólogo-patólogo clínico) para fundamentar el diagnóstico de NS, y se ha recomendado iniciar el tratamiento

sin demora en todos aquellos que reúnen los criterios de NS-definida (análisis treponémicos en sueros positivos, y VDRL o RPR positiva en LCR), o probable (análisis treponémicos (+) tanto en sangre como en LCR y presencia de > 10 leucocitos mm^3 o > 50 mg/dl de proteínas), habiéndose descartado otras causas de neuroinfección (criptococosis, toxoplasmosis, infección por virus del herpes etc.)^{4,7,13,41,62}.

La penicilina-G-sódica a dosis altas y por vía intravenosa (IV), alcanza niveles treponemicidas en el SNC, pero como los treponemas se multiplican lentamente el tratamiento debe ser suficientemente prolongado, y se administra en 5/6 bolos/día y no por infusión continua^{6,7}. Este tratamiento impide la progresión de la enfermedad o se logra mejoría, pero no revierte la destrucción de las neuronas, y no se ha reportado cepas del *T. pallidum* resistentes a la penicilina^{62,63}.

Se recomiendan las siguientes pautas:

- Penicilina-G-sódica IV 24.000.000 U diarios, repartidos en seis bolos de 4 millones por 14 días. El manejo de los co-infectados por VIH es idéntico, pero el seguimiento debe de ser más agresivo y vigilante. La terapia antiretroviral combinada de alto impacto es de mucha ayuda para reducir la morbilidad y acelerar la curación. De modo general, la normalización de LCR ocurre gradualmente en el curso de semanas o meses, y cuando el resultado es exitoso la celularidad y la proteinorraquídea disminuyen al cabo de seis meses, y el título del VDRL baja cuatro veces durante los 6-12 meses siguientes. Los enfermos deberán ser revisados cuando menos cada seis meses, durante los siguientes dos años^{64,65}.
- Penicilina-G-procaina, 2,4 millones intramuscular (IM), una vez al día, más probenecid 500 mg/oral cuatro veces al día, por 14 días. Esta pauta ambulatoria, tiene el problema del cumplimiento^{64,65}.
- En los enfermos alérgicos a la penicilina, la ceftriaxona 2 g diarios, ya sea IM o IV por 14 días. Ante la posibilidad de alergia cruzada, el paciente podría ser desensibilizado bajo el cuidado de un alergólogo^{31,66-69}.

Conclusiones

La NS es un tema complejo y fascinante, a futuro se prevé una mejoría en los métodos diagnósticos y uso mayor de procesos moleculares, debe insistirse en la búsqueda de tratamientos más efectivos y seguros. Los investigadores jóvenes encontrarán un campo de estudio fértil, con áreas de pedregal no-explorado, y ciertamente la

sífilis no está en retirada ni es enfermedad rara, por ello, conviene aprovechar todos los foros y espacios educativos disponibles: esa es la tarea de todos. Aquel que conoce la sífilis sabe mucho de la Medicina en todas las especialidades⁶⁹⁻⁷³. Con el advenimiento de la pandemia del VIH, podría considerarse la uveítis posterior (retinitis) y compromiso óptico, complicaciones no infrecuentes de ver en esta particular población de enfermos.

Resumen

“Neurosífilis” (NS) se refiere a las infecciones del sistema nervioso central (SNC) causadas por Treponema pallidum. La NS puede presentarse en cualquier momento después de la infección primaria o chancre sifíltico. Las formas tempranas implican la invasión del líquido cefalorraquídeo (LCR), las meninges, la vasculatura y la uvea: meningitis asintomática, meningitis sintomática, enfermedad cerebro vascular, uveítis anterior. Las formas tardías después de los 10 años, se caracterizan por la penetración del parénquima cerebral y/o la médula espinal, como demencia paralítica progresiva y tabes dorsal. Cada forma genera síndromes neuropsiquiátricos característicos, pero en algunos casos hay una sobreposición de los hallazgos clínico-radiológicos. Se describe también los gomas, alteraciones psiquiátricas diversas y la amiotrofia. El diagnóstico y la evolución del tratamiento se basan en el estudio citoquímico del LCR, pero la serología juegan un papel muy importante (análisis no-treponémicos y treponémicos). El tratamiento más recomendado son las penicilinas. Esta revisión repasa también la neuropatología, y las formas atípicas o enmascaradas de esta enfermedad compleja, incluyendo la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Palabra clave: Neurosífilis, síndromes neuropsiquiátricos, neuropatología, diagnóstico, tratamiento.

Referencias bibliográficas

- Miklossy J. Biology and Neuropathology of dementia in syphilis and Lyme disease. Chapter 72. En: Duyckaerts C, Litvan I. Eds. Handbook of Clinical Neurology. vol 89 (3ra serie), Dementias. New York: Elsevier BV Pub, 2008; pp 825-44.
- Lafond RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 29-49.
- Carrada-Bravo T. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. Rev Mex Patol Clin 2003; 50: 82-96.
- Marra MC. Neurosyphilis. En: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. Infections of the Central Nervous System. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2004; 649-58.
- Leite-Gastal F, Soares Olivé-Leite S, Baxter-Andreoli S, Almeida-Gameiro M, Leite-Gastal C, Kratz-Gazelle F, et al. Tratamiento etiológico en psiquiatría: o modelo da neurosífilis. Rev Bras Psiquiatr 1999; 21: 29-35.
- Musher DM. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. J Infect Dis 1991; 163: 1201-6.
- Conde-Sendín MA, Hernández-Fleta JL, Cárdenas-Santana MA, Amela-Peris R. Neurosyphilis: formas de presentación y manejo clínico. Rev Neurol 2002; 35: 380-6.

8. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1 infected patients. AIDS 2008; 22: 1145-51.
9. Carrada-Bravo T. observaciones sobre *Treponema pallidum* y la historia natural de la sífilis en México. Investigación preliminar. Dermatología Rev Mex 1989; 33: 360-6.
10. Carrada-Bravo T, Durán-Bermúdez H. Observaciones sobre la ultraestructura del chancre sifilitico y su historia natural en México. Dermatología Rev Mex 1990; 34: 32-42.
11. Carrada-Bravo T. Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamientos. Monografía Médica. Rev Fac Med UNAM (Mex) 2003; 46: 236-42.
12. Lukerhart SA, Hook EW III, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the Central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1988; 109: 855-62.
13. Hook EW III, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med 1992; 326: 1060-9.
14. León-Jiménez C, Ruíz-Sandoval JL, Llamas-López L. Neurosífilis, un diagnóstico perenne. Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Mex Neuroci 2004; 5: 365-71.
15. Carrada-Bravo T. Sífilis cardiovascular. Diagnóstico y tratamiento. Arch Cardiol Mex 2006; 76 (Supl 4): S189-96.
16. Gestland T. The Oslo study of untreated syphilis. an epidemiological investigation of the natural course of syphilitic infection based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material. Acta Derm Venerol 1955; 34: 3-368 (Annex I-LVI).
17. Rosahn PD. Autopsy studies in syphilis. J Vener Dis 1947; 649 (Suppl 21). S 1-67 (USA Health Services Pub N. 433).
18. Moro A, Pittol-Bresciani A, de Oliveira MV, de Campos-Albino PH, More-Bertotti M, Bruscato AM, et al. Neurosyphilis and Clinical Variants. Rev Neuroscience 2012; 20: 546-51.
19. Conde-Sendin MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA. Current Clinical Spectrum of Neurosyphilis in immunocompetent patients. Europ Neurol 2004; 52: 29-35.
20. 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; 189: 369-76.
21. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma regain titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. Clin Infect Dis 2008; 47: 893-9.
22. Merit HH, Adams RD, Solomon HC. Neurosyphilis. New York: Oxford University Press, 1946.
23. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alterations in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 316: 1569-72.
24. Primavera A, Solano C, Cocito L. De novo status epilepticus as the presenting sign of neurosyphilis. Epilepsia 1998; 39: 1367-9.
25. Phan T, Somerville E, Chen S. Intractable epilepsy as the initial manifestation of neurosyphilis. Epilepsia 1999; 40: 1309-10.
26. Farral WE. Atlas of Infections of the Nervous System. Londres: Mosby-M Wolfe, 1993; p 103-107.
27. Uribe CS, Arana A, Borrego C, Cornejo W. Estudio clínico y serológico de 22 pacientes con sífilis del sistema nervioso central. Acta Med Colomb 1985; 10: 125-9.
28. Flint AC, Liberato BB, Anziska Y, Schants-Dunn J, Wright CB. Meningovascular syphilis as a cause of basilar artery stenosis. Neurology 2005; 64: 391-2.
29. Feng W, Caplan M, Matheus MG, Papamitsakis NI. Meningovascular syphilis with fatal vertebrobasilar occlusion. Am J Med Sci 2009; 338: 169-71.
30. Holland BA, Perret LV, Mills CM. Meningovascular syphilis, CT and MR findings. Radiology 1986; 158: 439-42.
31. Montes MJ, Millan P, Uribe CS. Nissl arteritis in meningovascular syphilis and ceftriaxone therapeutic failure. Case report and review. Med UNAB 2006; 9: 174-8.
32. Pezzini A, Gulletta M, Pinelli L, Marangoni A, El-Hamad I, Gasparotti R, et al. Meningovascular syphilis. A vascular síndrome with typical features? Cerebovasc Dis 2001; 11: 352-3.
33. Andrade-Carno R, Sampaio-Moura A, Pereira-

- Christo P, Morandi AC, Silva-Oliveira M. Syphilitic Meningitis in HIV-Patients with Meningeal Syndrome: Report of Two Cases and Review. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 280-7.
34. Chahine LM, Khuriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. *Int J Stroke* 2011; 6: 136-43.
 35. Helsen G. General paresis of the insane: a case with MR-imaging. *Acta Neurol Belg* 2011; 111: 69-71.
 36. Tso MK, Koo K, Tso GY. Neurosyphilis in Non-HIV Patient: More than a Psychiatric Concern. *MJM* 2008; 11: 160-3.
 37. Southhard EE. The systematic diagnosis of the main forms of neurosyphilis. En: Southhard EE, Solomon HC eds. *Neurosyphilis: modern systematic, diagnosis and treatment*. Boston: WM Leonard, 1928.
 38. Sobhan T, Rowe HM, Ryan WG, Muñoz C. Three cases of psychiatric manifestations of neurosyphilis. *Psychiatr Serve* 2004; 55: 830-2.
 39. Luo W, Ouyang Z, Xu H, Chen J, Ding M. The clinical analysis of general paresis with 5 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 246-50.
 40. Castro R, Prieto ES, da Luz Martins-Pereira F. Non-treponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagins (RPR) tests. *J Clin Lab Anal* 2008; 22: 257-61.
 41. Singh AE, Romanowsky B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 187-209.
 42. Zifko U, Winberger D, Linder K, Zier G, Grizoid W. MRI in patients with general paresis. *Neurology* 1996; 38: 120-3.
 43. Kodama K, Okada S, Komatsu N, Yamanouchi N, Noda S. Relationship between MRI findings and prognosis for patients with general paresis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 246-50.
 44. Storm-Mathisen A. Syphilis. En: Vinken PJ, Bruyn GW eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 33: Infections of the Nervous System. Part I. Amsterdam: Elsevier; 1978.
 45. Sobhan T, Rowe HM, Ryan WG, Muñoz C. Three cases of psychiatric manifestations of neurosyphilis. *Psychiatr Serve* 2004; 55: 830-2.
 46. Nitrini R. The history of tabes dorsalis and the impact of observational studies in neurology. *Arch Neurol* 2000; 57: 605-6.
 47. Dacso CC, Bortz DL. Significance of Argyll-Robertson pupil in clinical medicine. *Am J Med* 1989; 86: 199-202.
 48. Rowland LP, Stephanis L. Neurosyphilis. En: Merritt's Neurology. 10 ed. Filadelfia: Lippincott, 2000; p 1044-52.
 49. De Girolami U, Anthony DC, Frosh MP. The Central Nervous System. En: Robbin's Pathologic Basis of Disease. 6ed. Filadelfia: Saunders, 1999 p 1293-317.
 50. Karibasappa NA, Ragunatha S, Annu-Jayan MP. Tabes-Dorsalis-A case report. *Indian J Sex Transm Dis* 2006; 27: 23-7.
 51. Murugan S, Sanjeev B, Kaleelullah MCA, Verikatrman TK. Patterns of late syphilis: A decade study. *Indian J Sex Transm Dis* 1986; 7: 61-3.
 52. Wiles CM. Spirochaetal Diseases, some specific infections and intoxications and their neurological complications. En: Watson J ed. *Brain Diseases of the Nervous System*. 10^a ed. New York: Oxford University Press, 1993; pp. 289-316.
 53. Roeske LC, Kennedy PR. Syphilitic Gummas in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1123.
 54. Horowitz HW, Valsamis MP, Wicher V, Abbrusato F, Larsen SA, Wormser GP, et al. Brief Report: Cerebral Syphilitic Gumma confirmed by the Polymerase Chain-Reaction in a Man with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1994; 331: 1488-91.
 55. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME, Bayne L, Simon RP, Bolan G. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco 1985-1992. *J Infect Dis* 1998; 117: 931-40.
 56. Danielsen AG, Weismann K, Jorgensen BB, Heidenheim M, Fugleholm AM. Incidence, clinical presentation and treatment of neurosyphilis in Denmark, 1980-1997. *Acta Derm Venerol* 2004; 84: 459-62.
 57. David LE, Schmitt JW. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol* 1989; 25: 50-5.

58. Morello G d C, Heredia MB, Cáceres MJ. Neurosífilis, evaluación de pruebas inmunológicas para su diagnóstico. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2009; 43: 209-12.
59. Michelow IC, Wendel GD, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R, et al. Central Nervous System Infection in Congenital Syphilis. *N Engl J Med* 2003; 346: 1792-98.
60. Tantalo LC, Lukehart SA, Marra CM. *Treponema pallidum* Strain Specific-Differences in Neuroinvasion and Clinical Phenotype in a Rabbit Model. *J Infect Dis*. 2005; 191: 75-80 (Pub Med:15593006).
61. Marra CM, Sahi SK, Tantalo LC, Godormes Ch, Reid T, Behets F, et al. Enhanced Molecular Typing of *Treponema pallidum*: Geographical Distribution of Strains Types and Association with Neurosyphilis. *J Infect Dis*. 2010; 202: 1380-88. DOI: 10.1086/656533.
62. Sparling PF. Diagnosis of Neurosyphilis. New Tools. *Sexually Transmitted Diseases* 2010; 37: 288-9.
63. Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Luk-Hart SA, Kuypers J, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin-6 in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 331: 1469-73.
64. Frech P, Gomberg M, Jainer M, Schmidt B, van Voorst-Vader P, Young H, et al. European guidelines on the management of syphilis. (IUSTI: 2008). *Int J SID AIDS* 2009; 20: 300-9.
65. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR (Morb Mort Wkly Rep)*. 2010; 59: 1-110.
66. Dowell ME, Ross PG, Musher DM. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992; 93: 481-8.
67. Marra CM, Boutin P, Mc Arthur JC, Hurwitz S, Simpson PA, Haslett JA, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin-G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 540-4.
68. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Trans Infect* 2003; 79: 415-6.
69. Rolfs RT, Joesoef MR, Henderson EF, Rompalo A, Auguenbraun M, et al. Syphilis and HIV Study Group. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with or without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 307-14.
70. De Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC. Neurological disease in HIV-Infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. A Brazilian experience. *Rev Soc Med Trop* 2006; 39: 146-51.
71. Polisetic R, Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Hernández AV. Neurosyphilis in HIV Infected Patients: Clinical Manifestations, Serum Venereal Diseases Research Laboratory Titers, and Associated Factors to Symptomatic Neurosyphilis. *Sex Trans Dis* 2008; 35: 425-9.
72. De la Cruz W, Castañeda M. Características clínicas y tratamiento de la neurosífilis en un hospital público, Callao 1997-2007. *Rev Peru Med Exp Salud Pub* 2008; 25: 369-73.
73. Lasso BM, Balcells SA, Gaete GP, Serri VM, Pérez GJ, Chain AC, et al. Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: descripción y comparación de dos cohortes históricas. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 540-7.

Correspondencia:

Dr. Teodoro Carrada-Bravo
 Calzada de los Rincones 694, Las Plazas
 CP. 36620, Irapuato, Guanajuato, México.
 E-mail: drcarradabravo@hotmail.com