

## Neurosífilis en el siglo XXI: estudio descriptivo en un hospital terciario de Madrid

Rocío N. Villar-Quiles, Jesús Porta-Etessam

**Introducción.** La neurosífilis puede ocurrir en cualquier momento tras la infección por *Treponema pallidum* y su incidencia está aumentando en los últimos años. El patrón epidemiológico y clínico ha experimentado un cambio sustancial en la era postantibiótica.

**Objetivo.** Describir y analizar la población de pacientes con diagnóstico de neurosífilis de un hospital terciario de Madrid desde enero de 2008 a mayo 2015.

**Pacientes y métodos.** Se analizaron retrospectivamente datos demográficos, clínicos, pruebas complementarias –serología, líquido cefalorraquídeo (LCR), neuroimagen– y evolución de 28 pacientes diagnosticados entre 2008 y 2015.

**Resultados.** La mayoría fueron varones (89,3%), españoles (60,7%), con una edad media de  $53 \pm 16,4$  años. Lo más frecuente fueron las formas asintomáticas (39,3%), seguidas de sífilis ocular (21%), formas no clásicas (14,3%), deterioro cognitivo y alteraciones neuropsiquiátricas (11%). El 50% presentaba infección concomitante por virus de la inmunodeficiencia humana, la mayoría asintomáticos, con una correlación significativa entre linfocitos T CD4+ y neurosífilis asintomática. Únicamente el 50% presentó VDRL+ en el LCR, basándose el diagnóstico en la clínica, la serología y las alteraciones en el LCR (citobioquímicas o serológicas). La neuroimagen fue inespecífica en la mayoría de los casos. Las formas tempranas y las formas oculares se asociaron a una mejor evolución clínica.

**Conclusiones.** Respecto a la era preantibiótica, se observa un descenso muy importante en las formas tardías, así como la aparición de formas no clásicas que pueden simular otras entidades, como encefalitis víricas. El diagnóstico es complejo y se basa en la clínica, la serología y el estudio del LCR, a menudo con una interpretación compleja, por lo que la sospecha clínica es fundamental en el diagnóstico.

**Palabras clave.** Meningitis sifilítica. Neurosífilis asintomática. Neurosífilis atípica. Parálisis general progresiva. Sífilis meningovascular. Sífilis ocular. Tabes dorsal. *Treponema pallidum*. VIH.

Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

### Correspondencia:

Dra. Rocío Nur Villar Quiles. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos, s/n. E-28040 Madrid.

E-mail: racionur@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 01.06.16.

### Cómo citar este artículo:

Villar-Quiles RN, Porta-Etessam J. Neurosífilis en el siglo XXI: estudio descriptivo en un hospital terciario de Madrid. Rev Neurol 2016; 63: 393-402.

© 2016 Revista de Neurología

### Introducción

El término ‘neurosífilis’ se refiere a la infección del sistema nervioso central por la espiroqueta *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*. La sífilis o lúes es una enfermedad de transmisión sexual de distribución mundial. La Organización Mundial de la Salud estimó en el año 2008 una incidencia de 10,6 millones de casos de sífilis, la mayoría en los países en vía de desarrollo situados en África y el sudeste asiático [1]. Tras la llegada de la penicilina, los casos de sífilis y de neurosífilis disminuyeron, y repuntaron posteriormente con la llegada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el sida. Desde el año 2000, la incidencia de sífilis a nivel mundial está aumentando. Según los resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles del año 2012 elaborada por el Instituto de Salud Carlos III, se declararon en España 3.641 casos de sífilis, lo que supone una incidencia de 7,99 casos por 100.000 habitantes (un im-

portante crecimiento desde el informe previo en 2006). La mayoría (79,7%) fueron varones. En cuanto al grupo de edad, se sitúa entre los 20-54 años (84%), con una media de 39,2 años, muy similar en los hombres y las mujeres [2].

Es difícil estimar una cifra de incidencia de la neurosífilis, ya que no existe un programa específico de vigilancia y registro. En un estudio retrospectivo realizado en Holanda entre los años 1999 y 2010, se registró una incidencia anual de neurosífilis de 0,7 por 100.000 hombres y 0,2 por 100.000 mujeres, con una media de edad de 47 y 54 años, respectivamente [3]. En un estudio reciente llevado a cabo en Gran Canaria (España), la incidencia anual se estimó en 2,1 casos por 100.000 habitantes [4].

El objetivo del presente trabajo es describir y analizar las características de la población de pacientes con diagnóstico de neurosífilis de un hospital terciario de Madrid desde enero de 2008 a mayo de 2015, y realizar una breve revisión de la bibliografía contrastando los resultados.

**Tabla I.** Formas clínicas de neurosífilis.

Asintomáticos	Pacientes con anomalía en el líquido cefalorraquídeo sin sintomatología neurológica
Meningitis sifilítica	Pacientes con clínica de meningitis que incluye cefalea, rigidez de nuca, náuseas y vómitos con posible afectación de los pares craneales, que presentarán alteración del líquido cefalorraquídeo no atribuible a otra causa y neuroimagen que no demostrará alteración vascular aguda
Sífilis meningovascular	Focalidad neurológica con topografía vascular en el sistema nervioso central en ausencia de otra causa que lo explique
Parálisis general progresiva	Deterioro cognitivo o sintomatología neuropsiquiátrica no explicada por otras causas
Tabes dorsal	Afectación medular principalmente en los cordones posteriores, excluidas otras etiologías, como déficits nutricionales, patología vascular u otras patologías inflamatorias o infecciosas
Ocular	Uveítis anterior, intermedia, posterior o panuveítis, epiescleritis/escleritis, queratitis, vitritis, coriorretinitis, neuropatía óptica, neurorretinitis o gomas en el nervio óptico no explicables por otra etiología [5,13]
Otosifilis	Hipoacusia neurosensorial brusca o fluctuante o sintomatología vestibular recurrente o persistente no atribuibles a otras causas [5,14]
Otras	Formas no clasificables en las anteriores, de acuerdo con la clasificación de las formas clínicas de neurosífilis que se utiliza en la bibliografía [4,7,8]

## Pacientes y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo basado en los datos recogidos de la historia clínica (tanto física como en soporte electrónico) de 28 pacientes con diagnóstico de neurosífilis en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid desde enero de 2008 hasta mayo de 2015.

Se recogieron y analizaron los siguientes datos: datos demográficos del paciente, incluyendo edad, sexo y país de nacimiento, antecedentes personales (patologías concomitantes, presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, contacto sexual de riesgo, infección o no por VIH y parámetros relacionados con la infección e indicativos de su control, como el recuento de CD4+, la carga viral y el estadio), existencia o no de formas previas de sífilis, servicio de diagnóstico, sintomatología, pruebas complementarias realizadas, incluyendo pruebas serológicas, estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) y neuroimagen principalmente, tratamiento, seguimiento y evolución clínica.

Los pacientes fueron clasificados según la forma clínica en ocho grupos (Tabla I). Se consideraron formas tempranas la neurosífilis asintomática, las formas meníngeas y las meningovasculares, y formas tardías, la parálisis general y la tabes dorsal.

En cuanto a las pruebas serológicas, se analizaron en suero los resultados de las pruebas treponémicas *T. pallidum hemagglutination assay* (TPHA), *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-Abs) y anticuerpos medidos con técnica de enzimoensayo (EIA), así como pruebas no treponémicas, como *rapid plasma reagin test* (RPR). En el LCR se tuvo en cuenta la presencia de *venereal disease research laboratory* (VDRL) test y FTA-Abs. Se recogieron resultados de serologías en sangre para otros microorganismos, como virus de Epstein-Barr, *Borrelia*, *Brucella* o citomegalovirus, entre otros. Se revisaron asimismo los cultivos del LCR y los hemocultivos de todos los pacientes.

A pesar de que no existen unos criterios diagnósticos definitivos, basándose en la revisión bibliográfica [4,5], se consideraron pacientes con diagnóstico definitivo de neurosífilis los que tuvieran pruebas treponémicas (EIA, FTA-Abs o TPHA) positivas en sangre periférica, así como VDRL+ en el LCR, y neurosífilis probable cuando las pruebas treponémicas en sangre periférica fueran positivas y se diera uno o más de los siguientes: pleocitosis ( $> 5$  células/mm<sup>3</sup>) o hiperproteorraquia mayor de 45 mg/dL. En pacientes VIH+, la alteración de los parámetros del LCR se considera a partir de valores más elevados (Tabla II).

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS v. 22.0. Se consideró significación estadística un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Epidemiología

Se incluyó a 28 pacientes: 16 (57%) diagnosticados en servicios adheridos a medicina interna (el 50% de los cuales fueron diagnosticados en consultas externas especializadas en enfermedades infecciosas) y 12 (43%) en neurología.

Veinticinco pacientes (89,3%) fueron varones y tres (10,7%), mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico fue de  $53 \pm 16,4$  años, con una edad media mayor en los varones ( $54 \pm 16,1$  años) respecto a las mujeres ( $46 \pm 21,5$  años).

La mayoría de los pacientes (60,7%) eran españoles. Seis pacientes (21,4%) procedían de países de Centroamérica y América del Sur (dos de Ecuador, dos de Bolivia, uno de la República Dominicana y uno de Paraguay), tres (10,7%) eran procedentes de otros países europeos (un búlgaro, un ucraniano y un italiano), un paciente era de Guinea Ecuatorial y el paciente restante procedía de Filipinas.

## Infecciones asociadas

Catorce pacientes (50%) eran VIH+ (a su vez, el 50% de ellos fue diagnosticado simultáneamente de ambas infecciones). Los siete pacientes ya diagnosticados recibían tratamiento antirretroviral. El recuento de linfocitos T CD4+ de los pacientes VIH+ asintomáticos ( $404,8 \pm 268,95$  células/mm<sup>3</sup>) fue significativamente mayor que el de los sintomáticos ( $100,75 \pm 24,17$  células/mm<sup>3</sup>) ( $p < 0,05$ ).

Diez pacientes (35,7%) habían padecido otras enfermedades de transmisión sexual, principalmente virus de papiloma humano en seis pacientes y virus herpes simple de tipo 2 en cuatro.

## Formas previas de sífilis

Únicamente cuatro pacientes (14,3%) referían haber padecido lesiones compatibles con chancro previo. Siete pacientes (25%) presentaron sintomatología previa de sífilis secundaria con una variabilidad muy importante en el tiempo transcurrido desde las lesiones o el diagnóstico de sífilis secundaria hasta el diagnóstico de neurosífilis ( $7,3 \pm 8,8$  años). En dos de ellos coexistieron lesiones de sífilis secundaria y neurosífilis.

## Formas clínicas de neurosífilis

En el análisis global de los pacientes, 11 (39%) eran asintomáticos. Seis pacientes (21%) fueron formas oculares (tres panuveítis con coriorretinitis, una uveítis posterior con vasculitis y dos neuritis ópticas anteriores con papilitis), tres (11%) comenzaron con deterioro cognitivo y alteraciones neuropsiquiátricas englobadas en parálisis general progresiva, dos (7%) correspondieron a tabes dorsal, uno a otosífilis (4%) (neurolaberintitis luética con cuadro de hipoacusia neurosensorial bilateral, desviación ocular en *skew*, diplopía y episodios paroxísticos de vértigo), uno correspondió a una forma meningo-vascular (4%) y cuatro (14%) presentaron formas clínicas que no se podían englobar en las categorías anteriores. Las características clínicas, así como la evolución de los pacientes, se encuentran recogidas en las tablas III y IV.

Al realizar un análisis en función de la presencia o no de infección por VIH, se observó que la gran mayoría de pacientes VIH+ (10 pacientes; 72%) fueron formas asintomáticas, tres (21%) oculares y el paciente restante correspondía a otra forma no clasificable. En cuanto a los pacientes VIH-, la distribución fue más heterogénea, con tres (22%) formas oculares, tres (22%) de deterioro cognitivo, dos (14%)

**Tabla II.** Criterios diagnósticos utilizados para la selección de pacientes.

Neurosífilis definitiva	Neurosífilis probable	Neurosífilis en VIH+
Prueba treponémica positiva en sangre periférica (EIA, TPHA, FTA-Abs)	Prueba treponémica positiva en sangre periférica (EIA, TPHA, FTA-Abs)	Prueba treponémica positiva en sangre periférica (EIA, TPHA, FTA-Abs)
VDRL+ en el LCR	Proteínas > 45 mg/dL y/o leucocitos > 5/mm <sup>3</sup> en el LCR	Proteínas > 60 mg/dL y/o leucocitos > 20/mm <sup>3</sup> en el LCR
	Se excluyen otras causas	Se excluyen otras causas

EIA: enzimoimmunoensayo; FTA-Abs: *fluorescent treponemal antibody absorption*; LCR: líquido cefalorraquídeo; TPHA: *T. pallidum hemagglutination assay*; VDRL: *venereal disease research laboratory*; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

de tabes dorsal, una (7%) asintomática, una (7%) otosífilis y una (7%) meningovascular, y el resto (22%) fueron formas no clasificables en las anteriores categorías.

## Neuroimagen

A 20 pacientes se les realizó una prueba de neuroimagen (resonancia magnética o tomografía computarizada). En ocho pacientes (38%), la neuroimagen fue normal. Siete pacientes (33%) presentaban lesiones inespecíficas en la sustancia blanca: tres de ellos tenían deterioro cognitivo o alteraciones neuropsiquiátricas, dos fueron formas oculares y uno correspondía a una tabes dorsal. En tres pacientes (14%) se observó atrofia cortical difusa, y dos de ellos correspondían a pacientes que se presentaron con deterioro cognitivo.

En un paciente con tabes dorsal se observó una lesión compatible con goma sífilítica en la resonancia magnética cerebral. En uno de los pacientes asintomáticos con infección de VIH se observaban lesiones compatibles con encefalopatía por VIH.

Destaca el caso de uno de los pacientes que se presentó con una forma no clasificable, en cuya resonancia magnética cerebral se observaba un aumento de la señal en la corteza en imágenes potenciadas en T<sub>2</sub> y FLAIR en ambos lóbulos temporales, que afectaban a ambos hipocampos, amígdalas y polos temporales, así como a las regiones basal y parasagital de ambos frontales, ínsulas, globos pálidos y núcleos caudados, sin efecto de masa, restricción de la difusión ni realce tras la administración de contraste intravenoso, con un patrón similar al observado en las encefalitis herpéticas, ya descrito en la bibliografía asociado a presentaciones atípicas [6] (Figura). Tras el trata-

**Tabla III.** Resumen de las principales características demográficas y clínicas de los pacientes, así como de los hallazgos más relevantes en las pruebas complementarias.

	Edad (años)	Sexo	País de origen	Infección por VIH	LT-CD4+ (/mm <sup>3</sup> )	Categoría de VIH	Otras formas de sífilis	Forma clínica	Citobioquímica del LCR	Proteínas en LCR (mg/dL)	Leucocitos en LCR (/mm <sup>3</sup> )	VDRL en LCR
Paciente 1	78	Varón	España	No			No	No clasificable	Alterada	80	16	-
Paciente 2	65	Varón	España	No			Sífilis secundaria	Tabes dorsal	Alterada	74	7	+
Paciente 3	35	Varón	Ecuador	Sí	426	A2	No	Asintomático	Alterada	32	40	-
Paciente 4	58	Varón	Bulgaria	Sí	233	B2	Sífilis secundaria	Asintomático	Alterada	60	1	+
Paciente 5	36	Varón	España	No			No	Asintomático	Alterada	50	15	-
Paciente 6	29	Varón	R. Dominicana	No			No	No clasificable	Alterada	107	2	+
Paciente 7	41	Varón	España	Sí	275	A2	Sífilis secundaria	Asintomático	Alterada	76	22	-
Paciente 8	56	Varón	España	Sí	75	C3	No	No clasificable	Alterada	65	5	-
Paciente 9	78	Varón	España	No			No	Parálisis general progresiva	Alterada	79	18	+
Paciente 10	38	Varón	España	Sí	790	A2	No	Asintomático	Alterada	57	26	+
Paciente 11	54	Varón	Ucrania	No			No	Tabes dorsal	Normal	43	4	+
Paciente 12	54	Mujer	Guinea Ec.	Sí	91	C3	No	Ocular	Alterada	155	170	+
Paciente 13	55	Varón	Italia	Sí	17	C3	No	Asintomático	Alterada	72	4	+
Paciente 14	65	Varón	España	Sí	834	B1	Sífilis secundaria	Asintomático	Alterada	67	38	+
Paciente 15	59	Varón	España	Sí	493	A2	Sífilis secundaria	Asintomático	Alterada	68	3	-
Paciente 16	55	Varón	España	Sí	370	B2	Chancro	Asintomático	Alterada	55	46	+
Paciente 17	70	Varón	España	No			Chancro	Parálisis general progresiva	Alterada	77	227	+
Paciente 18	57	Varón	España	Sí	1.350	A1	Chancro	Asintomático	Alterada	73	40	-
Paciente 19	55	Varón	Ecuador	No			No	Ocular	Alterada	51	7	-
Paciente 20	74	Varón	España	No			No	No clasificable	Alterada	98	0	-
Paciente 21	77	Varón	Paraguay	No			No	Parálisis general progresiva	Alterada	179	80	-
Paciente 22	33	Varón	Filipinas	Sí	205	C2	No	Asintomático	Alterada	495	35	+
Paciente 23	53	Varón	España	No			Sífilis secundaria	Ocular	Normal	43	2	+
Paciente 24	34	Varón	España	Sí	132	B3	No	Ocular	Alterada	61	3	-
Paciente 25	68	Varón	España	No			Chancro no tratado + sífilis secundaria	Otosífilis	Alterada	103	190	+
Paciente 26	26	Varón	Bolivia	Sí	105	C3		Ocular	Normal	27	2	-
Paciente 27	63	Mujer	España	No			No	No clasificable	Alterada	54	21	-
Paciente 28	22	Mujer	Bolivia	No	0		No	Ocular	Normal	19	1	-

miento, la afectación parenquimatosa mejoró y persistieron pequeños focos de hiperseñal en la región temporal medial.

### Diagnóstico

El 100% de los pacientes tenía anticuerpos totales para *T. pallidum* positivos (IgG e IgM, inmunoensayo enzimático) como prueba treponémica positiva.

En 25 pacientes (89,3%) se detectaron títulos elevados de RPR o VDRL positivo en sangre periférica. De los tres pacientes restantes, dos eran asintomáticos y otro presentaba una forma ocular.

En el estudio de LCR mediante punción lumbar se detectó pleocitosis o hiperproteinorraquia en 24 pacientes (86%) y VDRL positivo en 14 (52%).

Únicamente en 14 pacientes (50%) se detectó VDRL positivo en el LCR. De estos, 12 (85,7%) presentaban alteraciones en la citobioquímica del LCR. En dos de ellos, además, se realizó prueba FTA-Abs en el LCR, positiva en ambos casos.

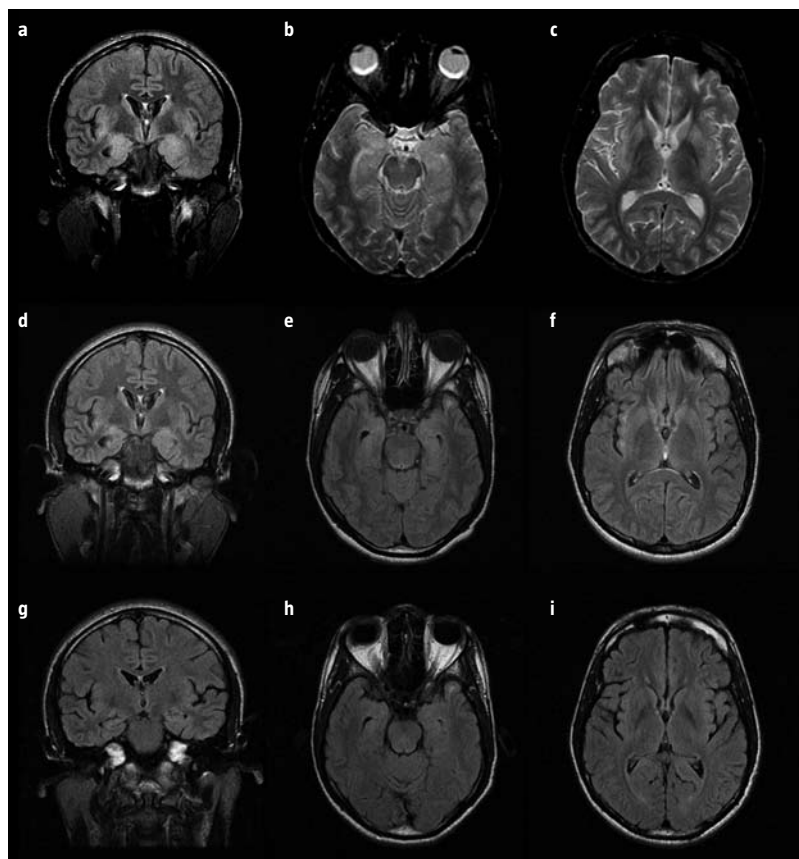
De los 14 pacientes con VDRL negativo en el LCR (50%), 11 (79%) presentaban pleocitosis y/o hiperproteinorraquia y en dos casos se asoció FTA-Abs en el LCR positivo. Los dos pacientes restantes presentaban sífilis ocular y fueron diagnosticados según la clínica y la presencia de pruebas treponémicas y no treponémicas positivas en sangre periférica.

### Tratamiento, seguimiento y evolución

Todos los pacientes fueron tratados con penicilina G en dosis de 12 a 24.000.000 U/día durante al menos 10 días. Se realizó seguimiento clínico en 20 pacientes (71,4%). Los pacientes con formas oculares fueron los que presentaron mejor evolución. El paciente con neurolaberintitis luética evolucionó favorablemente, y persistió hipofunción vestibular e hipoacusia leve como secuela. La única forma de tabes dorsal que se siguió clínicamente permaneció estable, con déficits residuales mantenidos. Los pacientes que presentaron deterioro cognitivo o alteraciones neuropsiquiátricas presentaron peor evolución, con escasa recuperación y déficits mantenidos o, más frecuentemente, progresivos.

En 17 pacientes (60,7%) se realizó seguimiento serológico con pruebas no treponémicas (RPR en sangre periférica), con negatividad de éstas en 11 de ellos (39,3%) en un tiempo medio muy variable ( $14,2 \pm 14$  meses). Los tres pacientes restantes presentaban niveles elevados de RPR en sangre periférica hasta el momento de la finalización de la recogida de datos del estudio.

**Figura.** Resonancia magnética (RM) cerebral de un paciente de 29 años, natural de la República Dominicana, que consultó por un cuadro progresivo de alteración conductual y de la memoria de dos meses de evolución. En la exploración neurológica se objetivaba síndrome frontal disejecutivo y alteración grave de la memoria reciente. En el primer estudio realizado se observaba un aumento de señal de la corteza en secuencias FLAIR coronal (a) y en T<sub>2</sub> axial (b, c) de ambos lóbulos temporales que afectaba a ambos hipocampos, amígdalas y polos temporales, así como de las regiones basal y parasagital de ambos lóbulos frontales, ambas ínsulas, globo pálido y núcleos caudados. En el estudio realizado cuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento se apreció mejoría de la afectación parenquimatosa, con menor edema temporal e insular, y persistía una leve hiperseñal en la región silviana derecha y polos temporales, así como en ambos núcleos caudados en las secuencias FLAIR coronal (d) y axiales (e, f). En la RM cerebral de control tras 12 meses se objetivó una clara mejoría radiológica respecto a las previas, con una muy ligera hiperintensidad en las secuencias FLAIR en la región temporal y perisilviana (g-i).



Dos pacientes VIH+ (uno asintomático y el otro con panuveítis sifilítica) fueron tratados posteriormente con tres dosis de penicilina a los dos años y siete años después de finalizar el tratamiento, respectivamente, por elevación asintomática del RPR sin repercusión en los parámetros del LCR.

En 14 pacientes (50%) se realizó un seguimiento del LCR periódico, con normalización de los parámetros citobioquímicos y negatividad de VDRL en todos los casos en los primeros 24 meses, con una media de  $8 \pm 7$  meses.

**Tabla IV.** Resumen de los principales hallazgos en las pruebas de neuroimagen y evolución de los pacientes.

	Neuroimagen	Evolución
Paciente 1	RM cerebral: alteraciones inespecíficas en la sustancia blanca	Sin seguimiento
Paciente 2	RM columna cervicodorsolumbar: discopatía degenerativa. RM cerebral: alteraciones inespecíficas en la sustancia blanca	Déficits mantenidos
Paciente 3	No realizada	Asintomático
Paciente 4	RM cerebral: lesiones en la sustancia blanca compatibles con encefalopatía por VIH	Asintomático
Paciente 5	No realizada	Asintomático
Paciente 6	RM cerebral: hiperseñal en FLAIR/T <sub>2</sub> en la región temporal, el hipocampo, la amígdala frontal y los ganglios basales sin realce con contraste ni restricción en la difusión compatible con presentación atípica de neurosífilis	Leves déficits residuales (lentitud de ejecución con ligera alteración en la memoria de trabajo y aspectos ejecutivos, así como en algunos procesos de memoria episódica) con escasa repercusión en la actividad habitual
Paciente 7	RM cerebral: normal	Asintomático
Paciente 8		Sin seguimiento
Paciente 9	RM cerebral: atrofia difusa	Mejoría clínica de síndrome frontal y mejoría en puntuación del MMSE hasta 28 (desde 22/30)
Paciente 10	No realizada	Sin seguimiento
Paciente 11	RM craneal: goma sífilítica	Sin seguimiento
Paciente 12	RM cerebral: alteraciones inespecíficas en la sustancia blanca	Sin seguimiento
Paciente 13	RM cerebral: normal	Sin seguimiento
Paciente 14	No realizada	Asintomático
Paciente 15	RM cerebral: alteraciones inespecíficas en la sustancia blanca	Asintomático
Paciente 16	No realizada	Asintomático
Paciente 17	RM cerebral: atrofia difusa	Déficits mantenidos
Paciente 18	TC cerebral: normal	Sin seguimiento
Paciente 19	RM cerebral: alteraciones inespecíficas en la sustancia blanca	Neurorretinitis y vitritis con franca mejoría de la agudeza visual postratamiento hasta 20/25
Paciente 20	RM cerebral: atrofia difusa	Déficits mantenidos (alteración de la marcha, deterioro cognitivo)
Paciente 21	RM cerebral: alteraciones inespecíficas en la sustancia blanca	Leve mejoría en la alteración del comportamiento. Déficits mantenidos
Paciente 22	No realizada	Sin seguimiento
Paciente 23	RM cerebral: normal	Neuritis óptica con mejoría del escotoma postratamiento (leve defecto campimétrico residual) y mejoría de la agudeza visual hasta 20/20
Paciente 24	No realizada	Panuveítis y vasculitis retiniana necrotizante con mala evolución. Grave disminución de la agudeza visual como secuela
Paciente 25	RM cerebral: normal	Hipofunción vestibular crónica e hipoacusia leve
Paciente 26	RM cerebral: normal	Uveítis posterior y vasculitis sífilítica con franca mejoría de la agudeza visual hasta 20/20
Paciente 27	RM cerebral: normal	Mejoría clínica
Paciente 28	RM cerebral: normal	Panuveítis, vitritis y neuropatía óptica anterior con regular evolución. La agudeza visual mejoró desde distinguir luz a 20/70

MMSE: *Minimal State Examination*; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## Discusión

La incidencia de sífilis y su patrón epidemiológico han sufrido importantes variaciones a lo largo del tiempo, con una incidencia en auge en el mundo según estudios epidemiológicos recientes [1]. La incidencia de neurosífilis es más difícil de estimar, debido a la falta de sistemas de registro específicos, y su patrón epidemiológico y clínico ha cambiado radicalmente en las últimas décadas. Así, la mayoría de los casos de neurosífilis son asintomáticos o formas tempranas, y se ha producido un descenso muy importante en la incidencia de las formas tardías (tabes dorsal, principalmente).

En la bibliografía reciente se considera que los principales factores que pueden aumentar el riesgo de padecer neurosífilis son el sexo masculino, una menor edad e infección con VIH, y se considera asimismo a los hombres que mantienen relaciones homosexuales como el principal grupo de riesgo basándose en estudios epidemiológicos recientes [7,8]. Aunque históricamente no se creía en la existencia de cepas neurótropas, estudios recientes ha sugerido que la variabilidad entre las diferentes cepas puede afectar a las características de la infección y a su respuesta al tratamiento, así como a la presencia de determinados polimorfismos genéticos en el paciente que influyen en la respuesta inmune [9,10].

La neurosífilis puede ocurrir en cualquier momento tras la infección inicial. Comienza con la invasión del LCR, probablemente poco después de la infección inicial. De hecho, es posible aislar *T. pallidum* en el LCR de la cuarta parte de los pacientes con sífilis precoz sin tratamiento, y se ha demostrado que hasta el 48% de los pacientes con sífilis primaria o secundaria tienen alteraciones en el LCR, y un 20-30% tiene un VDRL+ en el LCR [5,11].

Tras la infección, se puede producir una resolución espontánea mediada principalmente a través de la respuesta inmune celular de tipo Th1, con o sin respuesta inflamatoria previa (meningitis transitoria), o producirse una meningitis persistente asintomática que podrá evolucionar hacia las diferentes formas clínicas, con un mayor riesgo en el caso de los pacientes con alteraciones en el LCR. Las formas clínicas iniciales incluyen la meningitis sintomática y la forma meningovascular, y las formas tardías se producen cuando se afectan el parénquima cerebral o medular, como en el caso de la parálisis general progresiva y la tabes dorsal. Otras formas clínicas incluyen la sífilis ocular [12] y la otosífilis, con manifestaciones clínicas muy variadas [13].

En la era preantibiótica se estima que hasta el 35% de los pacientes con sífilis desarrollaba neuro-

sífilis. De estos, un tercio aproximadamente eran formas asintomáticas, y entre las formas sintomáticas había un claro predominio de las formas tardías (un tercio de tabes dorsal y un 10% aproximadamente de parálisis general progresiva) [8].

En la actualidad, lo más frecuente son las formas asintomáticas y, entre las sintomáticas, las formas tempranas (meníngicas o meningovasculares), con un claro descenso en las formas tardías, principalmente en la tabes dorsal [14,15].

En nuestra serie, la mayoría de los pacientes fueron varones, de manera similar a lo descrito en la bibliografía, con una edad media similar a series publicadas recientemente [3,4], aunque mayor que la media de edad de pacientes con sífilis en España [2]. Asimismo, el 50% de los pacientes fueron VIH+, y la mayoría de estos pacientes eran asintomáticos y presentaban buena evolución posterior, lo cual contrasta con la hipótesis planteada en las últimas décadas por algunos autores de que la neurosífilis en los pacientes VIH+ cursa de manera más agresiva y responde peor al tratamiento. No obstante, no existe diferencia en la frecuencia de invasión del sistema nervioso central en los pacientes VIH+ y VIH- [16], y no parece existir suficiente evidencia actualmente para asegurar que la presentación o el curso de estos pacientes sean diferentes.

Probablemente, en nuestra serie la mayoría de los pacientes VIH+ son diagnosticados en fase asintomática, debido al protocolo de cribado establecido en las consultas especializadas de enfermedades infecciosas. Lo que parece claro es la relación entre el estado inmunitario y la presencia o no de sintomatología. Así, en nuestra serie observamos una correlación estadísticamente significativa entre el recuento de linfocitos T-CD4 y la forma clínica, teniendo los pacientes asintomáticos un mayor recuento (> 200/mm<sup>3</sup> en todos los casos).

En contraste con lo descrito en la bibliografía, en la que las formas asintomáticas, meníngicas y meningovasculares son las más frecuentes, nuestra serie muestra una distribución heterogénea, y la mayoría de los pacientes corresponde a neurosífilis asintomática, seguida por las formas oculares con un 21%. En este sentido, recientemente se está alertando sobre un posible incremento de las formas de sífilis ocular. En Estados Unidos se han registrado más de 200 casos en los últimos dos años, la mayoría de ellos en pacientes con infección por VIH, por lo que se ha creado un registro específico y se recomienda especialmente la valoración de posibles quejas visuales en cualquier paciente con riesgo de padecer sífilis [17]. En Europa también se ha comunicado un aumento de casos de sífilis ocular, que se

ha relacionado según algunos autores con la creciente incidencia de sífilis, especialmente en las áreas metropolitanas [18]. Sin embargo, este hecho está siendo debatido y, en un estudio prospectivo llevado a cabo en el Reino Unido entre 2009 y 2011 se registró una incidencia anual de sífilis ocular de 0,3 casos por 1.000.000 habitantes, lo que representa únicamente un 0,6% de todos los casos de sífilis diagnosticados cada año [9]. Los autores relacionan la baja incidencia encontrada con una mayor detección y tratamiento de casos de sífilis en estadios tempranos, promovidos por campañas de salud pública llevadas a cabo en el país. Sin embargo, es posible que, a pesar del creciente interés por dichas formas oculares, no se estén detectando casos de afectación subclínica, especialmente en los pacientes con sífilis secundaria en los que la incidencia de uveítis anterior subclínica alcanza hasta un 50% en algunas series clásicas [20].

En nuestra serie, la afectación más frecuente fue la panuveítis, lo que es consistente con lo descrito en la bibliografía reciente [19,21]. Únicamente el 50% ocurrió en pacientes con infección por VIH. En una serie española reciente se observó que en menos del 50% de los que tenían sífilis ocular coexistía infección por VIH [21], de manera similar a lo encontrado en el estudio BOSS llevado a cabo en el Reino Unido y comentado anteriormente [19]. Esto contrasta con lo comunicado en otros países, como Estados Unidos. En los pacientes con infección por VIH se detectó una proporción mayor de panuveítis y vasculitis, y se observó una mayor proporción de papilitis y neuropatía óptica en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, a pesar de que los pacientes con infección por VIH presentaron una afectación inflamatoria más extensa, la evolución en ambos grupos tras completar el tratamiento fue excelente.

El creciente aumento de las formas oculares podría estar en relación tanto con un incremento exponencial de la incidencia de sífilis como con un mayor reconocimiento y detección de la afectación ocular por parte de los profesionales sanitarios. Por todo lo anterior, se debe considerar la sífilis ocular dentro del diagnóstico diferencial de pacientes con panuveítis, retinitis, vasculitis o cuadros inflamatorios de origen desconocido, requiriendo una alta sospecha y un diagnóstico fundamentalmente clínico, que se apoyará en datos serológicos, teniendo en cuenta que otros parámetros, como VDRL o alteraciones en la citobioquímica del LCR, se detectan con menor frecuencia en estos pacientes.

Por otra parte, se observa que las formas tardías presentan una frecuencia de aparición baja, princi-

palmente tabes dorsal, una de las formas más comunes de presentación en la era preantibiótica. Este cambio de paradigma se ha atribuido al amplio uso de antibióticos en la práctica clínica para otras patologías, que impedirían la invasión del sistema nervioso central o evitarían la progresión una vez producida [5,22]. El patrón es claramente diferente en los pacientes VIH+ respecto a los pacientes sin infección por el VIH, en la mayoría de los cuales la neurosífilis fue sintomática, con sífilis ocular y deterioro cognitivo o alteraciones neuropsiquiátricas como principales formas de presentación. Estas últimas, junto con el caso de tabes dorsal, fueron las que se asociaron con una peor evolución clínica, probablemente por el hecho de ser formas tardías, con un retraso diagnóstico importante. Los pacientes con formas oculares evolucionaron favorablemente con el tratamiento, con nulas o mínimas secuelas.

Por otro lado, la neurosífilis es una de las llamadas 'grandes simuladoras', ya que la presentación clínica y radiológica es muy variada, por lo que la sospecha clínica es fundamental. Recientemente se ha descrito un aumento de frecuencia de las formas no clásicas de neurosífilis (en nuestro caso, un 14% de los pacientes) [23,24] y se han descrito casos que simulan una encefalitis herpética [6,25], similares al cuadro clínico que presentó uno de nuestros pacientes. Estos casos se presentan con cuadros de confusión, alteración del comportamiento y, en ocasiones, crisis epilépticas.

En neuroimagen se puede observar una hiperdensidad temporal mesial bilateral, que se ha atribuido a una afectación meningovascular que produciría edema y, en menor medida, cierto componente de gliosis. Estos cambios son reversibles, al menos parcialmente, con el tratamiento antibiótico, de manera paralela a la resolución clínica. Por todo ello, la neurosífilis debe considerarse como uno de los diagnósticos diferenciales, clínicos y radiológicos, de encefalitis herpética [26], que no se debe obviar, ya que constituye una causa tratable y la evolución depende en gran medida de la demora en el inicio del tratamiento antibiótico.

La radiología puede apoyar la sospecha clínica, por ejemplo, en caso de observarse imágenes típicas como gomas (granulomas leptomeníngeos) o periostitis. También puede observarse realce leptomeníngeo o isquemia cortical o subcortical en el caso de neurosífilis meníngea o meningovascular. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la neuroimagen es inespecífica (por ejemplo, atrofia o lesiones en la sustancia blanca de aspecto inespecífico) [6], de manera similar a lo que ocurre en nuestra serie de pacientes.

Además, el hecho de que el paciente no refiera haber padecido formas previas de sífilis (chancro o sintomatología previa de sífilis secundaria) no hace menos probable el diagnóstico de neurosífilis. En nuestra serie, únicamente el 14% de los pacientes refería haber padecido lesiones compatibles con chancro, y sólo el 25% había presentado sintomatología de sífilis secundaria. Asimismo, el tiempo transcurrido entre la aparición de estas lesiones y la sintomatología de neurosífilis es muy variable, y se ha demostrado que la invasión del sistema nervioso central es un proceso que ocurre de manera precoz, por lo que tampoco es un indicador de mayor o menor probabilidad de padecer neurosífilis.

Es importante señalar que en la actualidad no existe una prueba diagnóstica suficientemente sensible y específica que permita el diagnóstico por sí sola, por lo que éste depende principalmente de la sospecha clínica y las alteraciones en el LCR, y se apoya en las pruebas de laboratorio [27] y, en algunos casos, en la neuroimagen [28]. En nuestra serie, todos los pacientes contaban con una prueba treponémica positiva en sangre periférica, y en la mayoría se detectaron títulos elevados de pruebas no treponémicas. Sin embargo, sólo en el 50% de los pacientes se detectó VDRL positivo en el LCR, por lo que el diagnóstico se realizó en gran medida basándose en las alteraciones citobioquímicas del LCR.

Sería interesante implementar el uso del FTA-Abs en el LCR para el diagnóstico, con mayor sensibilidad (aunque escasa especificidad en neurosífilis asintomática), combinado o no con IgG o con el porcentaje de linfocitos B en el LCR. Por otro lado, el FTA-Abs, en los pacientes con VDRL negativo en el LCR y con baja sospecha clínica, podría permitir descartar el diagnóstico de manera razonable [14], ya que el VDRL no es una prueba suficientemente sensible para descartar el diagnóstico por sí sola e incluso puede ser negativo debido a un fenómeno de prozona. Nuevas pruebas basadas en PCR y anticuerpos monoclonales podrían contribuir al diagnóstico, aunque por el momento no se encuentran disponibles en la práctica clínica.

En el caso de las formas oculares, así como en la otosífilis, el diagnóstico es eminentemente clínico y se apoya en la presencia de pruebas serológicas en sangre periférica, ya que las alteraciones en el LCR son menos frecuentes y su ausencia no debe descartar el diagnóstico de una causa tratable [29]. Sin embargo, en estos casos, las alteraciones en el LCR, si existen, podrían ser útiles como monitorización de respuesta al tratamiento.

El tratamiento continúa basándose en la administración de penicilina intravenosa, con una alta efica-

cia [30], por lo que, dadas las dificultades diagnósticas, la decisión de tratar o no tratar recae en numerosas ocasiones en el criterio del profesional, basado en un diagnóstico eminentemente clínico. No obstante, sería recomendable consensuar criterios diagnósticos y de seguimiento para mejorar el manejo de una entidad que parece estar resurgiendo y que cuenta con un tratamiento accesible y eficaz.

#### Bibliografía

1. World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted diseases-2008. URL: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/>.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2011. URL: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=21/01/2015-3962d0c4cd>.
3. Daey Ouwens IM, Koedijk FDH, Fiolet ATL, Van Veen MG, Van den Wijngaard KC, Verhoeven WMA, et al. Neurosyphilis in the mixed urban-rural community of the Netherlands. *Acta Neuropsychiatr* 2014; 26: 186-92.
4. Conde-Sendín MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol* 2004; 52: 29-35.
5. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol* 2014; 121: 1461-72.
6. Fadil H, González-Toledo E, Kelley BJ, Kelley RE. Neuroimaging findings in neurosyphilis. *J Neuroimaging* 2006; 16: 286-9.
7. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis* 2005; 32 (Suppl 10): S4-10.
8. Erbeling E, Rompalo A. Changing epidemiology of syphilis and its persistent relationship with HIV. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6: 135-40.
9. Marra CM, Sahi SK, Tantalo LC, Godornes C, Reid T, Behets F, et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis* 2010; 202: 1380-8.
10. 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.
11. Phillips JS, Gaunt A, Phillips DR. Otosyphilis: a neglected diagnosis? *Otol Neurotol* 2014; 35: 1011-3.
12. Davis JL. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 513-8.
13. Casas-Limón J, Ordás-Bandera CM, Matías-Guiu JA, Barahona-Hernando R, Abarrategui-Yagüe B, García-Ramos R, et al. Otosífilis como causa de desviación en *skew* y vértigo posicional paroxístico benigno. *Rev Neurol* 2012; 55: 62-4.
14. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol* 2014; 121: 1461-72.
15. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21: 1714-28.
16. Lukehart SA, Hook EW, 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.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical advisory: ocular syphilis in the United States; 2016. URL: <http://www.cdc.gov/std/syphilis/clinicaladvisoryos2015.htm>.
18. Doris JP, Saha K, Jones NP, Sukthankar A. Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye (Lond)* 2006; 20: 703-5.
19. Mathew RG, Goh BT, Westcott MC. British Ocular Syphilis Study (BOSS): 2-year national surveillance study of intraocular inflammation secondary to ocular syphilis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5394-400.

20. Zwink FB, Dunlop EM. Clinically silent anterior uveitis in secondary syphilis. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1976; 96: 148-50.
21. Crespo-Burillo JA, Gil-Pérez D, Alarcia-Alejos R, Hernando-Quintana N, García-Rubio S, Martín-Martínez J. Diferencias clínicas y terapéuticas de la afectación neurooftalmológica secundaria a sífilis. *Rev Neurol* 2014; 59: 264-8.
22. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1727-30.
23. Bhai S, Lyons JL. Neurosyphilis update: atypical is the new typical. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17: 481.
24. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. *Int J Stroke* 2011; 6: 136-43.
25. Bash S, Hathout GM, Cohen S. Mesiotemporal T<sub>2</sub>-weighted hyperintensity: neurosyphilis mimicking herpes encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 314-6.
26. Otto B, Hermans M, Seifried C, Buchkremer M, Lanfermann H, Sitzer M. Neurosyphilis: important differential diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Nervenarzt* 2007; 78: 944-7.
27. Chen XS. Rapid diagnostic tests for neurosyphilis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 918-9.
28. Levett PN, Fonseca K, Tsang RS, Kadkhoda K, Serhir B, Radons SM, et al. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of serological tests (excluding point-of-care tests) for the diagnosis of syphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015; 26: 6-12.
29. Margo CE, Hamed LM. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol* 1992; 37: 203-20.
30. Pubben PGA, Soydemir S. Treatment of neurosyphilis. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 1: 27-30.

### Neurosyphilis in the 21st century: a descriptive study in a tertiary hospital in Madrid

**Introduction.** Neurosyphilis can occur at any time following infection by *Treponema pallidum* and its incidence has increased over recent years. The epidemiological and clinical pattern has undergone a substantial change in the post-antibiotic era.

**Aims.** To describe and analyse the population of patients diagnosed with neurosyphilis at a tertiary hospital in Madrid from January to May 2015.

**Patients and methods.** A retrospective analysis of the following data was performed: demographic, clinical, complementary tests –serology, cerebrospinal fluid (CSF), neuroimaging– and progression of 28 patients diagnosed between 2008 and 2015.

**Results.** Most of the patients were males (89.3%), Spanish (60.7%), with a mean age of 53 ± 16.4 years. The most frequent forms were asymptomatic (39.3%), followed by ocular syphilis (21%), non-classical forms (14.3%), cognitive deterioration and neuropsychiatric alterations (11%). Fifty per cent presented a concomitant infection by human immunodeficiency virus, most of them asymptomatic, with a significant correlation between CD4+ T-cells and asymptomatic neurosyphilis. Only 50% presented VDRL+ in CSF, the diagnosis being based on the clinical features, serology and alterations in CSF (cytobiochemical or serological). Neuroimages were unspecific in most cases. The early and ocular forms were associated to a better clinical course.

**Conclusions.** With respect to the pre-antibiotic era, an important decrease can be observed in the late-onset forms, as well as the appearance of non-classical forms that can mimic other conditions such as viral encephalitis. Diagnosis is complex and based on the clinical features, the serology and study of CSF, often with a complex interpretation, and thus clinical suspicion plays a fundamental role in the diagnosis.

**Key words.** Asymptomatic neurosyphilis. Atypical neurosyphilis. HIV. Meningovascular syphilis. Ocular syphilis. Progressive general paralysis. Syphilitic meningitis. Tabes dorsalis. *Treponema pallidum*.