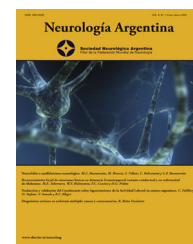




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Neurosífilis: una enfermedad poco sospechada pero siempre presente

Cintia Pamela Rodríguez*, Yobana Delina Lazarte, Cristian David Espona, Maria Laura Menichini y Jorge Pedro Capriotti

Neurología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de septiembre de 2024

Aceptado el 11 de mayo de 2025

On-line el xxx

Palabras clave:

Neurosífilis

Líquido cefalorraquídeo

Meningovascular

Meningitis

RESUMEN

Introducción: La sífilis es una enfermedad producida por el *Treponema pallidum*, suele presentar signo sintomatología inespecífica. La neurosífilis se da en un 40% de los pacientes y su diagnóstico sigue planteando dificultades debido a que no existe un gold standard sensible y específico.

Pacientes y métodos: Presentamos una descripción de las características clínicas y analíticas del líquido cefalorraquídeo en 10 pacientes con neurosífilis que cursaron internación en un hospital de la Ciudad de Rosario.

Resultados: Siete pacientes fueron hombres y 3 mujeres. La media de edad fue 41,1. Siete de ellos eran portadores de VIH. La media de VDRL sérica fue 256 dils. Se obtuvo VDRL reactiva en LCR en 4 pacientes, todos ellos VIH positivos. En el LCR evidenciamos una media de 48,3 elementos/mm³ con predominio mononuclear. La proteinorraquia presentó una media de 1,1 g/l. En cuanto a las manifestaciones clínicas, 6 pacientes presentaron meningitis, 2 eventos cerebrovasculares, 1 neuropatía óptica y 1 neuropatía craneal. Todos los pacientes recibieron tratamiento con penicilina EV.

Conclusiones: Existe subdiagnóstico de neurosífilis, esto puede deberse a limitaciones en la metodología diagnóstica o a los algoritmos de aproximación que generan interrogantes al ser inespecíficos. Si bien pudimos obtener algunas aproximaciones interesantes a las características clínicas y analíticas que presentan estos pacientes, el pequeño tamaño muestral nos impide establecer conclusiones con adecuado peso estadístico. Consideramos necesario realizar a futuro nuevas experiencias que permitan un mejor entendimiento de este tipo de pacientes, así como también desarrollar una herramienta sensible y específica para el diagnóstico de neurosífilis.

© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cin.rodriguez1989@gmail.com (C.P. Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2025.05.004>

1853-0028/© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Neurosyphilis: The unsuspected but even present disease

A B S T R A C T

Keywords:

Neurosyphilis
Cerebrospinal fluid
Meningovascular
Meningitis

Introduction: Syphilis is a disease caused by *Treponema Pallidum*, usually presenting with nonspecific signs and symptoms. Neurosyphilis occurs in 40% of patients and its diagnosis continues to pose difficulties due to the lack of a sensitive and specific gold standard.

Patients and methods: We present a description of the clinical and analytical 1^a página characteristics of cerebrospinal fluid in 10 patients with neurosyphilis who were hospitalized in a hospital in the city of Rosario.

Results: Seven patients were men and 3 were women. Mean age was 41.1. Seven of them were HIV carriers. Mean serum VDRL was 256 dils. Reactive VDRL was obtained in CSF in 4 patients, all of them HIV positive. CSF showed a mean of 48.3 elements/mm³ with mononuclear predominance. Proteinorraquia presented a mean of 1.1 g/l. Signs and symptoms were predominantly headache, 6 patients presented meningitis, 2 cerebrovascular events, 1 optic neuropathy and 1 cranial neuropathy. All patients received treatment with EV penicillin.

Conclusions: There is underdiagnosis of neurosyphilis, this may be due to limitations in the diagnostic methodology or to the approximation algorithms that seems to be unspecific. Although we were able to obtain some interesting approximations to the clinical and analytical characteristics of these patients, the small sample size prevents us from drawing conclusions with adequate statistical weight. Therefore, we consider it necessary to carry out new experiments in the future that will allow a better understanding of this type of patients, as well as to develop a sensitive and specific tool for the diagnosis of neurosyphilis.

© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La neurosífilis (NS) es una enfermedad infecciosa producida por el *Treponema pallidum* (TP), conocida como la «gran simuladora», debido a que sus signos y síntomas no son patognomónicos y en ocasiones no se distinguen fácilmente de otras afecciones.

En Argentina la tasa de incidencia de infección por sífilis incrementó en los últimos 5 años, alcanzando en el año 2022 un valor de 57,7 casos cada 100.000 habitantes. A nivel provincial tenemos una tasa de 101 casos cada 100.000 habitantes y si bien son datos llamativamente alarmantes, no se encuentra relevamiento específico de casos de neurosífilis en Santa Fe¹.

El TP invade al sistema nervioso central (SNC) en el 40% de los pacientes infectados. Esto ocurre en diferentes períodos, siendo en etapas tempranas o tardías², aunque se estiman plazos promedio de 3 a 18 meses y se suele asociar a títulos en sangre mayores a 1:32 diluciones (dils)². En su patogenia se describe la unión de la bacteria a los astrocitos, microglía, oligodendrocitos y otras células del SNC, provocando su destrucción.

En etapas tempranas se denomina *neurosífilis asintomática*, forma predominante, caracterizada por alteraciones del LCR sin manifestaciones clínicas neurológicas. Es una práctica frecuente su búsqueda en portadores de VIH, con cuestionamientos en cuanto a los criterios utilizados^{3,4}, habitualmente se considera en aquellos con VDRL séricas reactivas mayores a 1:32 dils y recuento de CD4 menores de 350 cél./mm³. Esta coinfección deteriora la respuesta inmunitaria,

dando lugar a que el TP se confina en ciertas localizaciones específicas como SNC, globo ocular, etc. siendo difícil su erradicación. En dichas circunstancias ocurren fracasos en el tratamiento^{2,3,5}.

En los casos sintomáticos las manifestaciones neurológicas varían desde cuadros de meningitis y meningoencefalitis; sífilis meningovascular, accidente cerebrovascular (ACV) y vasculitis; compromiso oftálmico o auditivo, ataxia secundaria a la afectación de los cordones posteriores (tabes dorsal) o incluso deterioro neurocognitivo pudiendo llegar a la parálisis general progresiva (PGP), cuadro que plantea un desafío diagnóstico ya que lleva a pensar erróneamente en enfermedad de Alzheimer⁶.

Actualmente el diagnóstico de NS sigue planteando dificultades debido a que no existe un gold standard sensible y específico, debiendo basarse en algoritmos de aproximación^{2,7}. Esta entidad en poblaciones inmunocomprometidas es aún más compleja, como sucede en los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), quienes presentan mayor incidencia de infección con respecto a la población en general^{8,9}.

En este estudio se describe una serie de casos, analizando las características de LCR y las manifestaciones clínicas de pacientes con NS confirmada o probable.

Objetivo

Describir características clínicas y cito fisicoquímicas del LCR de pacientes con NS.

Tabla 1 – Descripción de casos clínicos

Casos	Características del LCR				VIH	CD4/mm ³	Copias/ml	TARV	Manifestaciones clínicas
	VDRL sérica/dils	Cel/mm ³	Prot g/l	VDRL /dils					
1	4	195	1,53	4	(+)	531	SD	No	Meningitis
2	512	8	0,89	4	(+)	193	700.300	No	ACV
3	256	6	0,43	2	(+)	139	170.849	Sí	Meningitis
4	1.024	71	0,62	8	(+)	680	< 50	Sí	Meningitis
5	512	8	0,94	(-)	(+)	800	< 50	Sí	ACV
6	16	10	0,53	(-)	(+)	228	13.800	SD	VI par craneal
7	256	10	0,29	(-)	(+)	500	CV indetectable	Sí	Meningitis
8	64	15	0,55	(-)	(-)				Meningitis
9	256	16	0,8	(-)	(-)				Meningitis
10	64	5	0,29	(-)	(-)				Neuropatía óptica

SD: se desconoce.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, llevado a cabo en un hospital del tercer nivel de atención de la Ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe.

Los datos recabados fueron obtenidos de historias clínicas durante el período comprendido entre enero del año 2013 hasta diciembre del año 2023. Se obtuvo previamente la aprobación del comité de ética del hospital.

Para la inclusión de los pacientes nos basamos en los criterios del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU.^{7,10,11} y en los algoritmos de aproximación adaptado de Marra et al.⁵, considerándose NS confirmada a cualquier etapa de sífilis con VDRL reactiva en LCR y NS probable a cualquier estadio de sífilis con VDRL en el LCR no reactiva, que presenta en LCR pleocitosis (≥ 5 cel./mm³) o proteínas elevadas ($\geq 0,45$ g/l) en pacientes no VIH. Mientras que para la población VIH, se considera NS probable cuando existe pleocitosis en el LCR mayor de 20 cél./mm³, excepto en aquellas situaciones donde se encuentre con tratamiento antirretroviral (TARV), LT CD4 menor de 200 cél./mm³, carga viral mayor de 50 copias/ml, donde el límite es de 6 cél./mm³.

Las variables analizadas fueron: VDRL cuantitativa sérica, VDRL cuantitativa, proteinorraquia y celularidad en LCR, infección con VIH, y manifestaciones clínicas.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Las primeras fueron trabajadas como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, como medianas y rango intercuartílico (RI) (P 25-P75).

Resultados

Según los criterios planteados se incluyeron 10 pacientes, de los cuales 7 fueron hombres y 3 mujeres. La media de edad fue 41,1 (DE 13,3). De los pacientes, 7 eran VIH y 3 no VIH.

Los valores de VDRL séricas promedio tuvieron una mediana 256 dils (RI 64-512). Se obtuvo VDRL reactiva en LCR en 4 pacientes, los cuales eran VIH positivos (2 pacientes presentaron 4 dils, 1 paciente 8 dils y el último 2 dils). Continuando con las características del LCR evidenciamos una

media de 48,3 elementos/mm³ (DE 69,9). En el 50% de los casos se observó celularidad a predominio mononuclear (MMN). La proteinorraquia varió en un rango de 0,29 a 1,53 g/l, con una media de 1,1 g/l (DE 1,15).

Con respecto a la signosintomatología, mencionamos que predominó la cefalea como síntoma cardinal; 6 pacientes tuvieron diagnóstico de meningitis, 2 de ACV, 1 de neuropatía óptica y 1 de neuropatía craneal (VI par), sin otro síntoma asociado (tabla 1).

Todos los pacientes recibieron tratamiento específico con penicilina G sódica 4.000.000 UI cada 4 h, completando un esquema de 14 días.

Discusión

La infección por sífilis en la actualidad continúa siendo una de las enfermedades de transmisión sexual de mayor prevalencia a nivel mundial, aun cuando se dispone de un tratamiento asequible y efectivo para la misma. Fue y es considerada como la «gran simuladora» debido a la alta afinidad del TP por los tejidos, principalmente por el SNC, por lo tanto, siempre debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial.

La NS puede presentarse en los diferentes estadios de la enfermedad, comprometiendo con mayor frecuencia a hombres y portadores de VIH. En nuestro estudio predominaron los adultos jóvenes, de sexo masculino y VIH (+).

En la neurosífilis sintomática nos encontramos con una amplia gama de manifestaciones neurológicas, principalmente meningitis, seguido de sífilis meningovascular, entre otras^{2,3}. Esto fue lo visualizado en nuestra serie, donde el 60% se debió a cuadros meníngeos y un 20% a las formas vasculares.

En cuanto al análisis del LCR, los títulos de VDRL tienen correlación con la actividad de la enfermedad en el SNC. En nuestro caso se obtuvieron VDRL positivas en LCR únicamente en pacientes portadores de VIH, quienes presentaron llamativamente los valores más elevados de VDRL sérica (3 de los 4 casos), aunque necesitaríamos un mayor tamaño muestral para relacionarlo con adecuada fuerza estadística.

En cuanto a las características del LCR, en los casos de ACV se observó una hiperproteinorraquia mayor a la expresada en las otras entidades clínicas. En los casos de meningitis no observamos un patrón característico, ni correlación con el

estado inmunitario. Esto refuerza el concepto de la falta de especificidad en neurosífilis y la posible «simulación» de otros diagnósticos.

El compromiso oftálmico como: pan uveítis, retinitis y vitritis, suele darse en el 30-40% de los pacientes con diagnóstico de NS y esta proporción aumenta en los pacientes coinfectados con VIH^{2,3,12}. En nuestro análisis podemos mencionar un único paciente, inmunocompetente, que presentó neuropatía óptica. Esto nos plantea que quizás se deba a la baja sospecha en nuestro medio.

Conclusión

La NS continúa siendo una entidad subdiagnosticada. Esto puede deberse a limitantes en la metodología, en nuestro hospital solo contamos con determinación de VDRL, no pudiendo realizar FTA-ABS en los casos que presenten una duda razonable. Los algoritmos adaptados para la aproximación diagnóstica generan interrogantes a la hora de decidir la instauración del tratamiento específico.

Consideramos que es una deuda de la comunidad científica la realización de nuevas experiencias como esta con mayor número de pacientes para otorgarle mayor potencia estadística a los hallazgos y darnos más certezas sobre una enfermedad tan prevalente, así como también el desarrollo de una herramienta sensible y específica para el diagnóstico de NS. Esta serie de casos marca un precedente a nivel local y regional, sería interesante ampliar su análisis con estudios similares en otros centros del país.

Responsabilidades éticas

Se declara expresamente que este trabajo se llevó a cabo observando las responsabilidades éticas y con la aprobación del Comité de Docencia e Investigación de nuestra institución.

Financiación

Los autores declaran que no hay financiamiento parcial o total para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de salud de la nación. Boletín Epidemiológico Nacional N.º 679, SE 46, Año 2023.
2. Rojas ESH, Varón MAA. Neurosífilis. *Acta Neurol Colomb*. 2021;37 1 Supl 1:72–80.
3. Pérez Hernández P, González Hernández A, Cabrera Naranjo F, Curutchet Mesner L, Fabre Pi Ó. Manifestaciones neurooftalmológicas como forma de presentación de la neurosífilis. *Rev Neurol*. (Ed. impr.). 2016;63:191–2.
4. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis*. 2009;48:816–21. <https://doi.org/10.1086/597096>.
5. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M<E>T-AL>. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*. 2004;189:369–76.
6. Arias DM, Ávila MJ, Ventoso CV, González R, Serrano M, del Valle JCD. Neurosífilis: revisión a propósito de un caso. *Rev. Gallega Psiquiatría Neurociencias*. 2004;(6):47–53.
7. Zhou J, Zhang H, Tang K, Liu R, Li J. An updated review of recent advances in neurosyphilis. *Front Med*. 2022;9:800383.
8. Liu LL, Zheng WH, Tong ML, Liu GL, Zhang HL, Fu ZG, et al. Ischemic stroke as a primary symptom of neurosyphilis among HIV-negative emergency patients. *J Neurol Sci*. 2012;317(1-2):35–9.
9. Qi Y, Li RL, Wang YY, Wang W, Liu XZ, Liu J, et al. Characteristics of brain white matter microstructure in HIV male patients with primary syphilis co-infection. *Front Neurol*. 2022;12:776818.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Rep*. 1993;42:57–8.
11. Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-art review: Neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2024;78:e57–68.
12. Correa J, Giomi C, de Carolis L, Soto I, Fioti MFV, Gómez N, et al. Neurolúes en pacientes con infección por VIH. Análisis epidemiológico, clínico y diagnóstico en 39 pacientes. *Neurol Arg*. 2020;12:153–8.