



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Neurolúes en pacientes con infección por VIH. Análisis epidemiológico, clínico y diagnóstico en 39 pacientes



Jorge Correa^{a,b}, Cinthia Giomi^{a,b}, Luis de Carolis^{a,b}, Isabel Soto^{a,b},
María Florencia Villafañe Fioti^{a,b}, Norberto Gómez^c, Andrea Bocassi^c, Jorge Barreiro^c,
Laura Fontana^c y Marcelo Corti^{d,e,*}

^a Unidad 10, División B, VIH-Sida, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c División Laboratorio Análisis Clínicos, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

^d Profesor Titular, Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^e Jefe División B, VIH-Sida, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de enero de 2020

Aceptado el 6 de mayo de 2020

On-line el 15 de julio de 2020

Palabras clave:

Sífilis

Neurosífilis

VIH/sida

Líquido cefalorraquídeo

R E S U M E N

Introducción: Se denomina neurolúes al compromiso del sistema nervioso central (SNC) por *Treponema pallidum*. En pacientes VIH/sida con recuento de linfocitos T CD4 ≤ 350 células/mm³ y VDRL en suero ≥ 32 dils está indicado descartar el compromiso del SNC, independientemente de la presencia de síntomas neurológicos asociados.

Materiales y métodos: Se describen las manifestaciones clínicas y los hallazgos del líquido cefalorraquídeo de 39 pacientes infectados con VIH/sida con compromiso del SNC por *Treponema pallidum*.

Resultados: La mediana de titulación para la VDRL(s) en sueros fue de 512 dils (0 a 1.024 dils). La mediana del recuento absoluto de linfocitos T CD4 fue de 117 células/mm³ (6-461) y la relativa, de 12% (2-30%). La mediana de titulación para la VDRL en líquido cefalorraquídeo fue de 4 dils (1-16 dils); para la glucorraquia fue de 53 mg/dL (9-74 mg/dL) y para la proteinorraquia, de 0,55 g/L (0,25-3,21 g/L). El recuento celular mostró una mediana de 3 células/ μ L (1-600 células/mm³) con predominio de mononucleares en el 100% de los casos (30-100). Solo 12 pacientes (31%) se encontraban recibiendo TARGA en el momento del diagnóstico de neurosífilis. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyeron: fiebre en 15 sujetos (38%), desorientación temporoespacial (compromiso del sensorio) en 12 casos (31%), exantema en 11 (28%), compromiso ocular en 11 (28%), cefalea en 10 (26%), lesiones genitales/anales en 4 (10%), rigidez de nuca en un caso (3%) y signo de Kernig y Brudzinski en otro (3%). Seis pacientes (15%) se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcelocorti@fibertel.com.ar (M. Corti).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.05.001>

1853-0028/© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones del secundarismo luético (exantema, lesiones orales, genitales y/o anales) se comprobaron en 11 enfermos (28%). El recuento bajo de linfocitos T CD4+ y la hipoglucorraquia se asociaron significativamente con la presencia de fiebre ($p=0,028$ y $p=0,049$, respectivamente); la desorientación temporoespacial (el compromiso del sensorio) se asoció de manera significativa con los niveles de hiperproteinorraquia ($p=0,014$) e hipoglucorraquia ($p=0,018$).

Conclusiones: Destacamos la importancia de pensar en neurolúes en pacientes con VIH/sida con altos títulos de VDRL(s). La sífilis presenta manifestaciones clínicas muy diversas, incluyendo la afectación del SNC en cualquier estadio de la enfermedad treponémica. La importancia de un diagnóstico correcto radica en la necesidad de realizar un tratamiento con penicilina G sódica por vía intravenosa para alcanzar la curación y evitar las complicaciones tardías. En el caso de la neurolúes asintomática, la forma clínica más común en la actualidad, el diagnóstico se basa en los antecedentes epidemiológicos y clínicos, en la serología y en las alteraciones del líquido cefalorraquídeo.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neurosyphilis in HIV-infected patients. Epidemiological, clinical and diagnosis features in 39 patients

A B S T R A C T

Keywords:
Syphilis
Neurosyphilis
HIV/AIDS
Cerebrospinal fluid

Introduction: The compromise of the central nervous system (CNS) by *Treponema pallidum* is called as neurosyphilis. In HIV/AIDS patients with CD4 lymphocyte T cell count ≤ 350 cells/ μ L and VDRL in serum ≥ 32 dils, it is indicated to discard CNS involvement regardless of the presence of associated neurological symptoms.

Materials and methods: The clinical manifestations and the characteristics of cerebrospinal fluid of 39 patients co-infected with HIV/AIDS and neurosyphilis were described.

Results: The median titration for VDRL(s) in blood was 512 dils (0 to 1,024 dils). The median absolute CD4 lymphocyte T cell count was 117 cells/ μ L (6-461) and relative 12% (2-30%). The median titration for VDRL in characteristics of cerebrospinal fluid was 4 dils (1-16 dils); for glucorrachia it was 53 mg/dL (9-74 mg/dL) and for proteinorrachia 0.55 g/L (0.25-3.21 g/L). The cell count showed a median of 3 cells/ μ L (1-600 cells/ μ L) with a predominance of mononuclear cells in 100% of cases (30-100). Only 12 patients (31%) were receiving HAART at the time of neurosyphilis diagnosis. The most common clinical manifestations included: fever in 15 subjects (38%), temporal-spatial disorientation (sensory compromise) in 12 cases (31%), rash in 11 (28%), ocular compromise in 11 (28%), headache in 10 (26%), genital/anal lesions in 4 (10%), neck stiffness in one case (3%), sign of Kernig and Brudzinski in one patient (3%). Six patients (15%) were asymptomatic at the time of diagnosis. Clinical manifestations of secondary syphilis (rash, oral, genital and/or anal lesions) were checked in 11 patients (28%). A low level of CD4 lymphocyte T cell + count and hypoglycorrachia were significantly associated with the presence of fever ($P = .028$ and $P = .049$, respectively); temporo-spatial disorientation (sensory compromise) was significantly associated with hyperproteinorrachia ($P = .014$) and hypoglycorrachia ($P = .018$).

Conclusions: Our findings emphasize the importance of thinking about neurosyphilis in patients with HIV/AIDS and high values of VDRL(s). Syphilis has very diverse clinical manifestations, including CNS involvement at any stage of treponemal disease. The importance of a correct diagnosis it's based on the need for a treatment with intravenous penicillin G sodium to achieve healing and avoid late complications. In the case of asymptomatic neurosyphilis, the most common clinical form today, the diagnosis is based on the epidemiology, clinical findings, serology and characteristics of cerebrospinal fluid alterations.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La sífilis es una infección de transmisión sexual sistémica y de evolución crónica con períodos asintomáticos y otros con diversas y muy variadas manifestaciones clínicas. *Treponema pallidum* (TP), su agente causal, se disemina por vía hemática de horas a días después de la infección. Se considera que TP invade, e incluso compromete, el sistema nervioso central (SNC) en la mayoría de los pacientes infectados¹. Las manifestaciones neurológicas se han ido modificando con el paso de los años y se pueden presentar durante cualquier etapa de la infección (no solo en estadios tardíos). Entre las formas clínicas que comprometen el SNC y que pueden observarse tempranamente luego de la sífilis cutáneo-mucosa se incluyen la neurosífilis (NS) asintomática, la meningoencefalitis aguda, la sífilis meningovascular y la mielitis luética^{2,3}. En pacientes con enfermedad VIH/sida, recuento de linfocitos T CD4 (LTCD4) ≤ 350 cél/mm³ y VDRL(s) ≥ 32 dils debe descartarse el compromiso del SNC de forma independiente de la existencia de síntomas neurológicos u oculares asociados⁴.

El objetivo del presente trabajo fue describir las manifestaciones clínicas y las alteraciones y hallazgos patológicos obtenidos en el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes VIH positivos con diagnóstico de NS.

Materiales y métodos

Entre enero de 2012 y enero de 2019 se evaluaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 39 pacientes VIH positivos, con valores actualizados de LTCD4 y VDRL reactiva en LCR, a través del Sistema Informático del Laboratorio. Las variables analizadas fueron VDRL(s) y recuento de LTCD4 en sangre y VDRL, glucorraquia, proteinorraquia y recuento celular en LCR. Dentro de las variables clínicas evaluadas se incluyeron la presencia de los siguientes síntomas o signos: cefalea, fiebre, compromiso del sensorio, rigidez de nuca, exantema, lesiones genitales o anales, alteraciones visuales, signos de Kernig y Brudzinski y tratamiento antirretroviral de gran actividad. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango por no ajustarse a una distribución normal, y las variables nominales, como frecuencia absoluta y relativa (%). Se utilizó SPSS 25.0. Para el análisis estadístico se usó un test no paramétrico (Kruskal-Wallis). Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Durante el período de estudio, y de acuerdo con los criterios utilizados, se diagnosticaron 39 pacientes con NS e infección por VIH. La mediana de edad fue de 36 años; 28 (72%) fueron hombres y 11 (28%) mujeres. La mediana de titulación para la VDRL(s) en sangre fue de 512 dils (rango 0 a 1.024 dils). La mediana del recuento absoluto de LTCD4 fue de 117 cél/mm³ (rango 6-461) y la relativa, de 12% (rango 2-30%). La mediana de titulación para la VDRL en LCR fue de 4 dils (rango 1-16 dils); para la glucorraquia fue de 53 mg/dL (rango 9-74 mg/dL) y para la proteinorraquia, de 0,55 g/L (rango 0,25-3,21 g/L). El recuento celular mostró una mediana de

3 cél/ μ L (rango 1-600 cél/mm³) con predominio de mononucleares en el 100% de los casos (rango 30-100). Solo 12 pacientes (31%) se encontraban recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad en el momento del diagnóstico de la NS. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyeron: fiebre en 15 sujetos (38%), desorientación temporoespacial (compromiso del sensorio) en 12 (31%), exantema en 11 (28%), compromiso ocular en 11 (28%), cefalea en 10 (26%), lesiones genitales/anales en 4 (10%), rigidez de nuca en un caso (3%) y signo de Kernig y Brudzinski en otro (3%). Seis pacientes (15%) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones del secundarismo luético (exantema, lesiones orales, genitales y/o anales) se comprobaron en 11 enfermos (28%). El recuento de LTCD4 bajo y la hipoglucorraquia se asociaron significativamente con la presencia de fiebre ($p=0,028$ y $p=0,049$ respectivamente); la desorientación temporoespacial (el compromiso del sensorio) se asoció de manera significativa con la hiperproteinorraquia ($p=0,014$) y la hipoglucorraquia ($p=0,018$).

Discusión

TP invade tempranamente el SNC con modificaciones en el LCR en el 25% de los casos de sífilis secundaria; un 4 a 10% de los pacientes no tratados pueden evolucionar a neurolúes sintomática⁴. Aun en ausencia de síntomas neurológicos, la mitad de los pacientes con VIH y evidencias serológicas de sífilis pueden tener NS⁵.

Desde el inicio de la pandemia de VIH/sida se han comunicado casos de NS asintomáticos (neurolúes asintomática), sintomáticos y con compromiso ocular (uveítis anterior o panuveítis). Las manifestaciones tempranas incluyen desde los referidos casos asintomáticos (lo más frecuente) hasta la meningitis aguda sifilítica, la sífilis meningovascular y la mielitis luética⁶. Esta última incluye la mielitis aguda transversa y la mielopatía crónica⁶. El diagnóstico de NS asintomática se realiza en pacientes que no tienen manifestaciones clínicas pero sí anomalías del LCR, como pleocitosis y aumento de las proteínas, o una prueba reactiva de VDRL con cualquier dilución. La meningoencefalitis responde a la inflamación de las leptomeninges con un LCR de aspecto claro y anomalías como hiperproteinorraquia, pleocitosis mononuclear y serología reactiva en cualquier dilución. La forma clínica meningovascular se debe al desarrollo de una endarteritis obliterante que afecta a los vasos sanguíneos de las meninges, el cerebro, los cordones espinales, etc., que provocará múltiples infartos. Finalmente, la forma parenquimatosa se debe a la destrucción de las células nerviosas, sobre todo de la corteza cerebral.

El cuadro clínico puede aparecer luego de 3 a 5 años o a las pocas semanas de la infección treponémica; esta última situación se observa especialmente en los pacientes infectados por el VIH⁷. La coinfección por el TP y el retrovirus supone un deterioro de la respuesta inmune celular y humoral que determina un inadecuado *clearance* del TP de ciertos santuarios (SNC y globo ocular). En este contexto, niveles subóptimos de penicilina benzatínica, utilizada para el tratamiento de la sífilis temprana, logran erradicar el TP de la circulación, pero fracasan para hacerlo de los sitios referidos. El riesgo de progresión

y la aparición de secuelas permanentes son significativos en aquellos casos en que el compromiso neurológico no se trata de manera adecuada⁷.

El diagnóstico de NS se basa en el examen de muestras de suero y LCR. La detección de cambios inflamatorios (aumento de proteínas y de células mononucleares) y la serología reactiva en el LCR constituyen los elementos más importantes para el diagnóstico definitivo de meningoencefalitis luética a LCR claro. Un estudio cubano incluyó 78 muestras de LCR de igual número de pacientes con sospecha clínica de NS (54 de ellas provenían de sujetos seropositivos para el VIH). La incidencia de NS fue mayor en los pacientes seronegativos para el VIH (29,2%) en comparación con los seropositivos (11,1%)⁸.

Un resultado reactivo de VDRL en LCR confirma el diagnóstico de NS aun con una sola dilución, pero los resultados negativos no lo excluyen³. De ahí la importancia de contar con otros métodos de laboratorio para definir el diagnóstico⁹. A nivel del SNC se ha demostrado que existe producción local de anticuerpos específicos contra TP, pero ello no ocurre en todos los pacientes con NS¹⁰. Los niveles de anticuerpos específicos o treponémicos son inferiores en el LCR en comparación con los niveles séricos^{2,9-12}.

A partir de la década de los 80, el incremento de los casos de NS en sujetos VIH positivos llevó a revisar los criterios para efectuar punción lumbar (PL) y estudio del LCR en estos pacientes. No existen dudas en relación con aquellos pacientes coinfectados por TP y VIH con síntomas neurológicos en los que debe efectuarse el examen del LCR¹³. Las dudas se plantean en aquellos sujetos asintomáticos. En 2006 los CDC recomendaron la realización de la PL a todos los pacientes VIH positivos con sífilis latente, sífilis tardía o enfermedad de duración desconocida con evidencia de falta de respuesta serológica luego de un tratamiento correcto para la sífilis temprana¹⁴. Los pacientes VIH positivos con niveles de LTCD4 ≤ 350 cél/ μ L y títulos serológicos reagínicos elevados (VDRL ≥ 32 dils) tienen mayor riesgo de desarrollar NS¹⁵. Ghannem et al.¹³ diagnosticaron NS asintomática en más del 30% de los pacientes a quienes se efectuó PL tras el diagnóstico serológico de sífilis temprana. La mayoría de estos pacientes tuvieron valores de LTCD4 ≤ 350 cél/ μ L, como en la serie que se presenta, y títulos serológicos de VDRL ≥ 32 dils. De esta manera, los criterios de los CDC del año 2006 podrían modificarse e incluir a este grupo de pacientes con el fin de diagnosticar formas asintomáticas de NS. Así, utilizar los títulos de la VDRL y los valores de LTCD4 puede ayudar a seleccionar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar NS asintomática y que deberían ser pasibles de estudio del LCR¹⁶. Este criterio ya ha sido planteado en publicaciones previas recientes sobre NS¹⁷.

Por este motivo, en nuestra opinión, debería realizarse la PL a pacientes con coinfección VIH/TP ante la persistencia de una VDRL reactiva tras un tratamiento adecuado, aun a títulos bajos, acompañada de la correspondiente prueba específica en suero reactiva (hemaglutinación para TP, inmunofluorescencia [FTA-abs] o quimioluminiscencia). Es importante recordar que la sensibilidad de la VDRL en LCR es de aproximadamente un 70%¹⁸; por lo tanto, el hallazgo de VDRL en LCR no reactiva no excluye el diagnóstico, pero sí lo hace una FTA-abs o una hemaglutinación para TP no reactivas. En este

sentido, es importante resaltar que el único método validado en Argentina en LCR es la VDRL y que, al menos en nuestro hospital, no se efectúan en la actualidad pruebas treponémicas específicas en LCR. En este aspecto, y en ausencia de pruebas treponémicas, puede realizarse un diagnóstico probable de NS con niveles de proteínas en LCR $\geq 0,45$ g/L y un recuento > 5 cél/ μ L¹⁹. La presencia de pleocitosis de predominio linfomononuclear e hiperproteínorraquia aun en ausencia de VDRL reactiva en LCR, en el contexto de secundarismo luético o de sífilis latente, avala la indicación de tratamiento para NS. La temprana diseminación del TP se ve reflejada en el alto porcentaje de pacientes que presentan lesiones de secundarismo sífilítico en el momento del diagnóstico de neurolúes. En una serie española que incluyó 37 pacientes, 6 de ellos presentaron diagnóstico de neurolúes (16,2%). Entre los pacientes VIH positivos, el 50% presentaba manifestaciones clínicas de sífilis secundaria en el momento del diagnóstico de NS. En este estudio, el examen del LCR mostró pleocitosis en todos los casos, hiperproteínorraquia en 5 y VDRL positiva en LCR en 3 casos²⁰. La respuesta adecuada al tratamiento también confirma la presunción diagnóstica²⁰.

La neurolúes debe incluirse entre los diagnósticos diferenciales de las meningitis a LCR claro en pacientes VIH positivos. Es importante destacar que en casi un 30% de los pacientes evaluados en este estudio se comprobó compromiso ocular como manifestación de la coinfección TP/VIH. Las lesiones que se observaron con mayor frecuencia fueron panuveítis, vitreítis y retinitis. En 2 casos existía compromiso ocular concomitante por otros patógenos (citomegalovirus y virus del herpes simple). Además, uno de los pacientes manifestó alucinaciones auditivas asociadas al compromiso ocular. Lasso et al.²⁰ comprobaron afectación ocular en 11/28 (39,3%) pacientes con NS/VIH positivos en comparación con 5/15 (33%) de los seronegativos para el retrovirus.

En nuestra serie, se pudo observar que 3/39 pacientes presentaron recuento absoluto de LTCD4 ≥ 350 cél/ μ m³, por lo cual el diagnóstico de NS debería considerarse de manera independiente de este valor. Existen diferentes criterios para considerar una adecuada respuesta terapéutica de las anomalías del LCR en pacientes con NS. Además, en los pacientes con coinfección VIH/TP los títulos positivos de VDRL en LCR y la pleocitosis persistente pueden ser la evidencia de falla terapéutica²¹. La persistencia de la pleocitosis mononuclear se considera como un marcador de enfermedad neurológica activa, y la normalización del recuento de células en el LCR se considera el mejor marcador de respuesta adecuada al tratamiento²². Merins y Hahn²³ también comprobaron que la pleocitosis mononuclear y la hiperproteínorraquia se correlacionaron con el diagnóstico de NS. En este trabajo, la mediana de LTCD4 fue de 333 cél/ μ L, lo que puede explicar la mayor frecuencia de pleocitosis en el LCR en comparación con los hallazgos de la serie que presentamos. Los autores resaltan la baja sensibilidad de la serología en el LCR para el diagnóstico utilizando la prueba de reagin plasmática rápida. En este aspecto es importante recordar que los únicos test avalados en LCR para el diagnóstico de NS son la VDRL y la FTA-abs (anticuerpos absorbidos fluorescentes anti-treponema), o la prueba FTA-abs DS (variante de la anterior con doble tinción). En nuestra serie, se realizó VDRL en LCR a

todos los pacientes incluidos, mientras que solo uno tuvo una prueba específica de FTA-abs reactiva.

En el estudio que se expone se pudo comprobar una asociación significativa entre la presencia de síntomas generales, como la fiebre, en relación con un recuento bajo de LTCD4+, así como también la existencia de síntomas neurológicos asociados a la hiperproteorraquia. En este escenario, es conveniente aclarar que la presencia de esta asociación no implica causalidad.

Este trabajo refuerza la importancia de la búsqueda activa de la NS en la coinfección VIH/TP, ya que en un 15% de los casos la NS es asintomática. El tratamiento de la NS difiere del de la sífilis cutaneomucosa. La coinfección VIH/TP modifica la historia natural de ambas enfermedades y también la respuesta al tratamiento. Se han documentado numerosos casos de graves complicaciones neurológicas en pacientes VIH positivos tratados con las dosis adecuadas de penicilina G benzatínica durante la sífilis temprana^{18,24,25}. El tratamiento de elección de la NS en pacientes VIH positivos se basa en la administración de altas dosis de penicilina G sódica por vía intravenosa. Se deben administrar de 300.000 a 400.000 U/kg/día divididas en 6 administraciones diarias (cada 4 h) durante 10 a 14 días. Los controles del LCR se efectuarán cada 6 meses hasta 2 años después del tratamiento. Hahn et al.²⁶ comprobaron que la pleocitosis inicial se normalizó luego de 6 meses del tratamiento en el 80% de los pacientes con NS asintomática y en el 90% de los casos al año de completado el tratamiento. En este aspecto, Dattner et al.²⁷ comprueban la normalización de la mayoría de las alteraciones del LCR (células y proteínas) tras 6 meses de tratamiento adecuado para neurolúes. El control de la respuesta al tratamiento a través de la realización de la VDRL en LCR de forma periódica hasta su negativización puede llevar más tiempo (de meses a años), con un descenso lento y progresivo de los títulos^{28,29}.

En conclusión, la sífilis presenta manifestaciones clínicas muy diversas, incluyendo la afectación del SNC en cualquier estadio de la enfermedad treponémica. La importancia de un diagnóstico correcto radica en la necesidad de realizar un tratamiento con penicilina G sódica por vía intravenosa para alcanzar la curación y evitar complicaciones tardías de la enfermedad. En el caso de la neurolúes asintomática, la forma clínica más común en la actualidad, el diagnóstico se basa en los antecedentes epidemiológicos y clínicos, en la serología y en las alteraciones del LCR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corti M, Metta H. Neurosífilis. En: *Clínica y tratamiento de la enfermedad HIV/sida*. 3.ª ed. Buenos Aires, Argentina: El Autor; 2017. p. 37-40.
2. Kotnik V, Jordan K, Stopinsek S, Simcic S, Potocnik M. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO-LIA™ Syphilis Score. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2007;16:135-41.

3. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:e157-68.
4. Conde-Sendín MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Angel-Moreno Maroto A. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol*. 2004;52:29-35.
5. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1992;93:181-8.
6. Ashok KK, Munidra G, Marami D, Biswajit P. Clinical spectrum of neurosyphilis in North East India. *Neurol India*. 2011;59:344-50.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men—Four cities, United States, January 2002-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:625-8.
8. Estanislao LB, Pachner AR. Spirochetal infection of the nervous system. *Neurol Clin*. 1999;17:783-800.
9. Echevarría Pérez E, Rodríguez González I, Fernández Molina C. Valor práctico del líquido cefalorraquídeo en la hemaglutinación de *Treponema pallidum* para la confirmación de neurosífilis. *Rev Cubana Med Trop*. 2013;65:258-63.
10. Muller F, Moskophidis M. Estimation of the local production of antibodies to *Treponema pallidum* in the central nervous system of patients with neurosyphilis. *Br J Vener Dis*. 1983;59:80-4.
11. Fajardo Modol A, Silva Klug A, Aranda Sánchez M. Revisión de neurosífilis: indicación de punción lumbar y alteraciones del líquido cefalorraquídeo. *Rev Clin Esp*. 2014;214(Espec Congr):114.
12. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1987;316:1569-72.
13. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbe EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis*. 2009;48:816-21.
14. Workowski KA, Berman SM, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-11):1-94.
15. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbe EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2008;22:1145-51.
16. Marra CM. Dejà vu all over again when to perform a lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis*. 2007;34:145-6.
17. Marra CM. Neurosyphilis. En: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 659-73.
18. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis: A study of 241 patients. *JAMA*. 1972;219:726-9.
19. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-110.
20. Lasso M, Balcells ME, Fernández A, Gaete P, Serri M, Pérez J, et al. Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: descripción y comparación de dos cohortes históricas. *Rev Chil Infect*. 2009;26:540-7.
21. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381:1358-63.
22. Haffe HW, Kabins SA. Examination of cerebrospinal fluid in patients with syphilis. *Rev Infect Dis*. 1982;4 Suppl:S842-7.
23. Merins V, Hahn K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. *Eur J Med Res*. 2015;20:81-8.
24. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus infection (HIV) on the course of

- syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med.* 1990;113:872-81.
25. Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1994;331:1469-73.
 26. Hahn RD, Cutler JC, Curtis AC, Gammon G, Heyman A, Johnwick E, et al. Penicillin treatment for asymptomatic central nervous system syphilis. II. Results of therapy as measured by laboratory findings. *AMA Arch Derm.* 1956;74:367-77.
 27. Dattner B, Thomas EW, de Mello L. Criteria for the management of neurosyphilis. *Am J Med.* 1951;10:463-7.
 28. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med.* 1991;114:1005-9.
 29. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serologic response to syphilis treatment: A new analysis of old data. *JAMA.* 1985;253:1296-9.