



ESTUDIO DE REVISIÓN

Accidente cerebrovascular isquémico como presentación de neurosífilis meningovascular en pacientes inmunocompetentes.

Ischemic stroke as a presentation of meningovascular neurosyphilis in immunocompetent patients, literature review.

Carlos Javier Arequipa Loachamín¹, Robert Gonzalo Salinas Suikouski²

CAMBios. 2023, v.22 (2): e693

¹Hospital Dr. Gustavo Domínguez Zambrano, Santo Domingo-Ecuador.

carlosjavier421@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1844-1069>

²Neurosidad Munay, Área de Neurología, El Coca-Ecuador.

ebellius_suikouski@yahoo.es

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2335-9000>

Correspondencia autor:

Dr. Carlos Javier Arequipa Loachamín

Av. Quito y Av. Las Delicias, Santo Domingo-Ecuador,

Código postal: 230108

Teléfono: (593) 991805530

Copyright: ©HECAM

Recibido: 2022/07/03 Aprobado: 2023/09/29 Publicado: 2023/12/16

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La neurosífilis representa la infección del sistema nervioso central por la bacteria *Treponema pallidum*. Se han descrito complicaciones parenquimatosas y meningovasculares. La enfermedad cerebrovascular isquémica, puede ser la única manifestación de la neurosífilis y puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad. Un tratamiento oportuno lleva a una adecuada recuperación y prevención de complicaciones potencialmente mortales e incapacitantes. **OBJETIVO:** proporcionar una fuente de información actualizada como medio de consulta rápida para personal médico que trata a pacientes con neurosífilis. **METODOLOGÍA:** Estudio de revisión de 44 artículos y selección de 33 encontradas en la base de datos del motor PUBMED, Biblioteca Cochrane, portal BVS Ecuador, datos publicados en tesis de la Universidad Central del Ecuador y Pontificia Universidad Católica del Ecuador, cuyas fechas de publicación corresponden en su mayoría a los últimos 5 años, y pocos artículos de años previos que por su relevancia se mantuvieron, el criterio de búsqueda empleado consistió en documentos que contenían datos sobre epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de enfermedad cerebrovascular isquémica como presentación de neurosífilis. **CONCLUSIÓN:** La sospecha clínica de neurosífilis en pacientes jóvenes con antecedente epidemiológico orienta a un diagnóstico oportuno y disminuye la mortalidad y complicaciones secundarias a un infarto cerebral.

Palabras clave: Sífilis; Neurosífilis/tratamiento farmacológico; Accidente Cerebrovascular Isquémico; Líquido Ceforraquídeo; Penicilina G Procaína; Ceftriaxona.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neurosyphilis represents the infection of the central nervous system by the bacterium *Treponema pallidum*. Parenchymal and meningovascular complications have been described. Ischemic cerebrovascular disease can be the only manifestation of neurosyphilis and can occur at any stage of the disease. Timely treatment leads to adequate recovery and prevention of life-threatening and disabling complications. **OBJECTIVE:** To provide an up-to-date source information as a means of quick consultation for medical personnel treating patients with neurosyphilis. **METHODOLOGY:** Review study of 44 articles and selection of 33 found in the database of the PUBMED engine, Cochrane Library, BVS Ecuador portal, data published in theses of the Universidad Central del Ecuador and Pontificia Universidad Católica del Ecuador, whose publication dates they correspond mostly to the last 5 years, and few articles from previous years that due to their relevance remained, the search criteria used consisted of documents that contained data on the epidemiology, pathophysiology, clinic, diagnosis and treatment of ischemic cerebrovascular disease as a presentation of neurosyphilis. **CONCLUSION:** The clinical suspicion of neurosyphilis in young patients with an epidemiological history leads to a timely diagnosis and reduces mortality and complications secondary to a cerebral infarction.

Keywords: Syphilis; Neurosyphilis; Ischemic stroke; cerebrospinal fluid, Penicillin G Procaine; Ceftriaxone.

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 22 (2) Jul-Dic 2023

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n2.2023.693>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

La neurosífilis es la infección del SNC por el *Treponema pallidum*. Aparece en cualquier momento después de la entrada del microorganismo en el ser humano¹.

La neurosífilis continúa siendo un reto clínico en la actualidad. Se requiere un alto grado de sospecha clínica junto con exámenes de laboratorio para poder llegar a su diagnóstico².

La sífilis meningovascular ocasiona una vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre, lo que conlleva a un infarto cerebral².

La neurosífilis se debe abarcar en el diagnóstico diferencial de la ECV isquémica, especialmente en pacientes menores de 55 años³ y con cuadros clínicos de evolución insidiosa⁴. Es poco frecuente en pacientes adultos mayores⁵.

La ECV isquémica por neurosífilis es una patología infradiagnosticada⁶, debido a su presentación atípica^{5,7}. Es indistinguible de otras etiologías causantes de ECV isquémica¹.

El uso inadecuado de antibióticos atenúa los síntomas y altera el espectro clínico de la enfermedad, disminuyendo el diagnóstico de pacientes con ECV isquémica por neurosífilis^{8,9}.

La neurosífilis asociado a diabetes mellitus, asplenia, drogas inmunosupresoras y alcoholismo tiene mal pronóstico⁶. El diagnóstico y tratamiento adecuado previene discapacidad^{3,10}.

Tiene especial relevancia un adecuado diagnóstico y tratamiento, ya que es una patología fácilmente tratable si se tiene la sospecha clínica, pudiendo recuperar la funcionalidad completa o casi completa si se actúa oportunamente¹.

METODOLOGÍA

Estudio de Revisión. Se incluyó documentos con información respecto a epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de enfermedad cerebrovascular isquémica como presentación de neurosífilis. Se excluyó documentos que tenían relación con pacientes coinfectados con VIH, los que poseían información repetida e información antigua. Se revisó 44 artículos obtenidos del motor PUBMED, Biblioteca Cochrane, portal BVS Ecuador, datos publicados en tesis de la Universidad Central del Ecuador y Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Se seleccionaron 33 artículos la mayoría en inglés de los últimos cinco años, y algunos de años previos que por su relevancia se mantuvieron. Se excluyeron 413 artículos porque tenían información similar, datos anticuados o porque trataban el tema en pacientes con VIH. Figura 1.

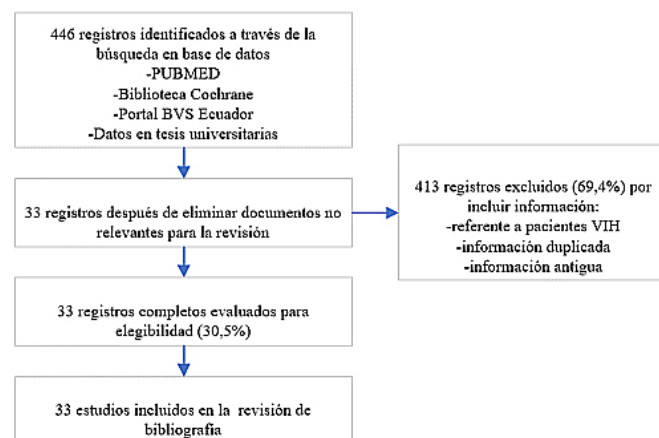
Se colectó información respecto a los siguientes apartados:

Epidemiología

Un estudio realizado en Ecuador con prueba no treponémica reportó 1% de prevalencia de sífilis en población adulta, siendo los jóvenes el grupo más afectado¹¹.

En países desarrollados la frecuencia de neurosífilis es de 3,7 casos por cada 100,000 habitantes. La neurosífilis predomina en los varones⁸.

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión documental.



Fuente: Base de datos de la investigación. Elaborado por autores.

La sífilis es una enfermedad de notificación obligatoria pero la neurosífilis no lo es en algunos países¹². Por la escasa notificación de neurosífilis no se dispone de estudios de frecuencia en países menos desarrollados^{8,13,14}.

Fisiopatología

La sífilis se transmite por contacto sexual de riesgo a través de microabrasiones en piel o mucosas¹⁵, agujas contaminadas, transfusiones sanguíneas, o por vía materno - fetal¹⁶.

El *Treponema pallidum* puede permanecer inactivo por muchas décadas después de infectar a la persona¹⁷. La sífilis tiene varias fases: incubación, primaria, secundaria y terciaria, separados por períodos de latencia¹⁶.

Fase primaria

La incubación de la sífilis es de aproximadamente 3 semanas desde la infección hasta la fase primaria (chancro)¹⁸. El chancro es la única manifestación en el 60 a 70% de los pacientes¹⁹.

Fase secundaria

La fase secundaria se manifiesta por rash, induración de ganglios, y enantema. Puede acompañarse de fiebre, astenia, cefalea, dolor muscular y articular¹⁹.

Fase terciaria

La fase terciaria aparece en una tercera parte de pacientes luego de un periodo de latencia identificable solo por exámenes serológicos. En esta etapa aparecen gomas o aneurisma aórtico^{18,19}.

Neurosífilis

La espiroqueta invade el SNC por vía hematogénica o linfática. Posee un lento metabolismo, y si su membrana externa permanece intacta adquiere la capacidad de migrar por los tejidos y ocasionar enfermedad crónica al evadir el sistema inmune²⁰. El sistema inmune podría erradicar al microorganismo sin necesidad de tratamiento antibiótico en algunos casos²¹.

La neurosífilis, presenta manifestaciones meníngeas, vasculares y/o parenquimatosas²². La manifestación predominante de la neurosífilis meningovascular es la ECV isquémica. En la forma parenquimatosa aparecen cambios degenerativos como tabes dorsalis o parálisis generalizada. Actualmente las formas meníngeas y vasculares son las más frecuentes²².

La ECV isquémica por neurosífilis presenta afectación difusa de arterias y venas corticales²³. Se presenta arteritis proliferativa en el círculo arterial cerebral y otras arterias, ocasionando estenosis, isquemia e infarto¹.

La ECV isquémica por neurosífilis se presenta como una endarteritis de gran vaso o arteritis de Heubner. El infarto y estrechamiento de grandes vasos se produce por proliferación de la capa íntima, adelgazamiento de la media y cambios fibróticos e inflamatorios de la adventicia¹⁷.

La arteritis de Nissl-Alzheimer es la afectación de vasos pequeños, se manifiesta por engrosamiento de la capa endotelial y adventicia^{3,24}, ocasionando dilatación focal del vaso, y un segmento en forma de rosario de cuentas²⁴.

La endarteritis obliterativa de los vasos vasorum de grandes arterias puede ocasionar aneurismas⁶. La limitación al flujo sanguíneo ocasionada por un aneurisma aórtico torácico es otra causa poco probable de isquemia¹.

Presentación Clínica

La presentación clínica de la neurosífilis es amplia. Puede manifestarse tempranamente como meningitis o neurosífilis meningovascular²¹. La forma tardía se presenta como parálisis generalizada y tabes dorsalis. La neurosífilis puede ser asintomática en algunos pacientes^{2,24}.

Las manifestaciones vasculares de la sífilis meningovascular dependen del vaso sanguíneo afectado. Las manifestaciones meníngeas son cefalea, lesión de pares craneales, y puede aparecer hidrocefalia¹⁹.

En la presentación mixta o atípica coexisten las formas meningovascular y parenquimatosa^{19,25}. Las secuelas como consecuencia de una ECV isquémica por neurosífilis pueden presentarse hasta en un 40% de pacientes¹⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico de neurosífilis es difícil en casos de baja sospecha clínica porque puede cursar sin síntomas o puede simular otras patologías neurológicas²⁴.

Para el diagnóstico de neurosífilis debe prevalecer el juicio clínico. Existe una amplia diferencia de sensibilidad y especificidad en las pruebas disponibles así como ausencia de un estándar de oro^{26,27}.

Se recomienda los criterios ofrecidos por las guías del CDC del 2018 para el diagnóstico de neurosífilis:

Diagnóstico posible: si tiene una prueba treponémica reactiva y una no treponémica reactiva y síntomas o signos clínicos.

Diagnóstico probable: una prueba treponémica reactiva y una prueba no treponémica reactiva con síntomas o signos clínicos y proteinorraquia o pleocitosis en ausencia de otra enfermedad que justifique estos cambios.

Diagnóstico comprobado: si tiene una prueba treponémica reactiva y una prueba no treponémica reactiva con síntomas o signos clínicos de neurosífilis y VDRL reactivo en LCR sin contaminación con sangre periférica²⁸.

Citoquímico de LCR

El estudio citoquímico del LCR presenta alteraciones en un tercio de las muestras¹⁰. Se observa pleocitosis, proteinorraquia, índice de inmunoglobulina G mayor a 0.6 e hipoglucorraquia²².

El estudio de LCR en neurosífilis está indicado cuando hay manifestaciones oculares, ausencia de respuesta al antibiótico y monitorización de respuesta al tratamiento^{10,21,29}.

El tratamiento adecuado disminuye la pleocitosis a los seis meses y normaliza las proteínas en LCR a los 24 meses. El nivel de proteínas y conteo celular sirven como marcador de actividad de la infección. Si no disminuye el conteo celular posiblemente se beneficie de un nuevo tratamiento²¹. El LCR se normaliza a los 12 meses del tratamiento en más del 90% de pacientes²².

Exámenes serológicos en LCR

Para el estudio serológico de neurosífilis se utilizan las pruebas no treponémicas y pruebas treponémicas. El estudio de VDRL y RPR en LCR, se basa en la reacción que producen los anticuerpos contra cardiolipinas^{3,21}.

Las pruebas treponémicas FTA-ABS, TPPA, TPHA, CIA, EIA detectan la unión del anticuerpo presente en LCR a sitios antigénicos del treponema³⁰.

Las diluciones de VDRL en LCR son útiles en el monitoreo de la respuesta al tratamiento²². La disminución de los títulos de VDRL a una velocidad lenta en algunos pacientes no significa necesariamente falla terapéutica²⁹.

Diluciones de VDRL poco elevadas persistentemente, con mejoría en los otros parámetros de laboratorio posiblemente no requieran otro tratamiento antibiótico. Se sugiere un ciclo de antibiótico si hay progresión clínica o elevación en dos diluciones de VDRL en LCR²¹ y solicitar cribado de VIH en cada nuevo tratamiento²².

La contaminación con sangre periférica y la persistencia de reactividad después de cumplir el tratamiento son limitaciones para el uso VDRL en LCR³⁰.

Del 35 a 45% de pacientes persisten con títulos bajos de VDRL en LCR sin llegar a negativizar completamente pese a un tratamiento adecuado¹⁵.

Las Guías canadienses indican la repetición de RPR a los 3 y 6 meses del tratamiento, seguido de controles anuales por 2 años. La normalización de VDRL debería lograrse a los 14 meses de tratamiento²².

Los falsos positivos de VDRL puede presentarse en adultos mayores, embarazadas, usuarios de drogas, patologías autoinmunes, enfermedad de Lyme, múltiples transfusiones sanguíneas, hipergammaglobulinemia, lepra, cirrosis enólica e infección por el VIH²⁹.

Los falsos negativos de VDRL se dan por el efecto de prozona, en el que la cantidad excesiva de anticuerpos impide la floculación con antígenos¹⁴.

La presencia de anticuerpos en LCR puede deberse al paso desde la sangre periférica, y para comprobar este resultado se realiza el índice de IgG y bandas oligoclonales^{21,22}.

La bacteria *Treponema pallidum* no se puede cultivar, por lo que no se puede comprobar con certeza su eliminación. Los parámetros de laboratorio y la mejoría clínica sirven para vigilar la respuesta al tratamiento²⁷.

Imagen

La resonancia magnética ponderada por difusión y secuencia T2 es el mejor método de imagen para el diagnóstico de ECV isquémica por neurosífilis³. También pueden usarse otras secuencias como perfusión y espectroscopia³¹.

La presencia de múltiples infartos en un paciente joven es altamente sospechoso de neurosífilis³¹. Es típico de ECV isquémica por neurosífilis el realce de las leptomeninges, a veces con un componente nodular, atrofia, lesiones de materia blanca, infarto cerebral y edema⁸.

Se han reportado casos con infartos de cordón espinal⁷, infartos en ganglios basales, tronco encefálico, regiones corticales y subcorticales³².

Las zonas más afectadas en ECV isquémica por neurosífilis son el territorio de la ACM y ramas de la basilar³¹. Puede haber infartos en territorio de la ACM y otras localizaciones al mismo tiempo³³.

Se han visto cambios irreversibles o progresión imagenológica después del tratamiento antibiótico, ocasionado por una reacción inmunológica remanente o tratamiento diferente a la penicilina³².

La ausencia de lesiones en imagen pueden presentarse en pacientes asintomáticos con neurosífilis^{13,31}. Las lesiones por imagen son indistinguibles de otras enfermedades neurológicas en algunos casos²⁴. Figura 1.

Angiografía

En la angiografía no hay hallazgos específicos en pacientes con ECV isquémica por neurosífilis. Puede visualizarse estrechamientos difusos o focales y dilatación de pequeños vasos²².

Tratamiento

La neurosífilis se trata con penicilina G cristalina acuosa 24'000.0000 de unidades durante 10 a 14 días en infusión continua o en dosis divididas. Por el riesgo de activación plaquetaria

secundario a la proliferación endotelial en la arteritis terminal de Nissl se indica antiplaquetarios⁹.



RMN secuencia T1, donde se evidencia hiperintensidad en territorio de arteria cerebral media izquierda.

Fuente. Base de datos de la investigación.

Se puede usar penicilina procaína 2.4 millones de unidades intramuscular al día junto a 500mg de probenecid cuatro veces al día durante 10 a 14 días¹⁰. Otras opciones incluyen doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 21 a 30 días, eritromicina 500 miligramos cada 6 horas por 30 días¹⁰.

La penicilina benzatina no se recomienda en el tratamiento de neurosífilis porque no alcanza un potencial treponemocida en LCR adecuado¹⁰.

La ceftriaxona 2 gramos diarios por 10-14 días se indica en casos confirmados de anafilaxia a la penicilina¹⁰. La desensibilización a penicilina debe realizarse siempre que sea factible².

La reacción de Jarisch – Herxheimer, es un efecto poco frecuente, que aparece después de 12-24 horas de iniciar el tratamiento antibiótico. Consiste en fiebre, cefalea, mialgia, fatiga, taquicardia, hipertensión o hipotensión arterial y convulsiones. Si aparece esta reacción se indica tratamiento sintomático²².

Puede usarse antiinflamatorios no esteroideos¹⁹, o prednisona 20–60 mg por 3 días desde un día previo a iniciar el antibiótico para prevenir el estado inflamatorio ocasionado por la reacción de Jarisch – Herxheimer^{2,6}.

La fibrinólisis en pacientes con ECV isquémica por neurosífilis no ha sido suficientemente estudiada, sin embargo, hay reportes en los que se lo indicó⁶.

RESULTADOS

La sífilis tiene múltiples manifestaciones, lo que le otorga el sobrenombre “la gran imitadora”. La neurosífilis es una patología de difícil diagnóstico cuando no existe la sospecha clínica adecuada, conlleva muchas consecuencias, sobre todo cuando ha pasado inadvertida.

La neurosífilis es causa de ECV isquémica en jóvenes principalmente, condición que ensombrece el pronóstico cuando hay factores de riesgo.

La principal guía para el diagnóstico es la sospecha clínica, apoyada en estudios de serología y estudios en LCR.

El grupo de las penicilinas es un tratamiento eficaz, que resulta más oportuno cuanto más pronto se inicia. Aún existe controversia en la recomendación de uso de antiplaquetarios para evitar el riesgo trombótico, y antiinflamatorios o corticoides para prevenir una respuesta inflamatoria exagerada.

El monitoreo se debe hacer regularmente hasta obtener un líquido estéril, disminución de títulos en los tests en LCR y mejoría clínica, sin descartar la necesidad de retratamiento si no se llega a los parámetros mencionados.

Existen limitantes como la dificultad del cultivo de la espiroqueta y exámenes que aún están en desarrollo, pero que eventualmente serán una gran oportunidad para combatir la infección sobre todo en pacientes asintomáticos.

DISCUSIÓN

El infarto cerebral puede presentarse en 10% de pacientes con neurosífilis, esta presentación contrasta con otros grupos, ya que aparece en pacientes jóvenes principalmente¹, aunque se ha visto en edades superiores a 80 años⁵.

Tiene un amplio espectro de presentación clínica, desde asintomática hasta mucho más trágica como un evento cerebrovascular isquémico^{1,2,24}. La transmisión se da por contacto sexual, parenteral o vertical^{15, 16}. El diagnóstico parte fundamentalmente de la alta sospecha clínica en pacientes jóvenes, con pocos o sin factores de riesgo³⁴, apoyado de técnicas de laboratorio^{3,21,22, 30} e imagen^{22, 31}.

El tratamiento principalmente es penicilina G cristalina acuosa, procaína^{9,10}, aunque se puede hacer uso de doxiciclina, eritromicina, ceftriaxona, no siendo útil la penicilina benzatínica 10, junto a antiplaquetarios⁹, o AINEs¹⁹ o corticoides para prevenir la reacción de Jarisch – Herxheimer^{2,6}.

CONCLUSIONES

La ECV isquémica por neurosífilis es una etiología poco sospechada, sobre todo en pacientes jóvenes. No existe un estándar de oro para el diagnóstico de neurosífilis. El tratamiento de la neurosífilis es el uso de antibióticos del grupo de las penicilinas, sin embargo, hay escenarios en los que se debe usar otros tratamientos. Existe la posibilidad de formación de reservorios en SNC cuando se administra un tratamiento incorrecto, lo que puede ocasionar neurosífilis meningovascular o parenquimatosas. La sífilis persiste como una enfermedad de transmisión sexual pese a la disponibilidad de métodos para evitar el contagio.

ABREVIATURAS

ECV (enfermedad vascular cerebral); VIH (virus de inmunodeficiencia humana); LCR (líquido cefalorraquídeo); VDRL (Ve-

nereal Disease Research Laboratory); RPR (reagina plasmática rápida); TPPA (ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*); TPHA (hemaglutinación de *Treponema Pallidum*); FTA - ABS (Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes); CIA (test de quimioluminiscencia); EIA (inmunoanálisis enzimático); ACM (arteria cerebral media); SNC (sistema nervioso central)

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

CA: Concepción y diseño del trabajo, Recolección / obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). RS: Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE).

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 005 del 17 de noviembre del 2023.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios del autor.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermano por ser mi guía y mi soporte. A mis amigos por hacer de mi camino una travesía más fácil y alegre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abkur TM, Ahmed GS, Alfaki NO, O'Connor M. Neurosyphilis presenting with a stroke-like syndrome. Case Reports [Internet]. 2015 Mar 4;2015(mar04 1):bcr2014206988–bcr2014206988. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2014-206988>
2. Ropper AH. Neurosyphilis. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct 3;381(14):1358–63. DOI: 10.1056/NEJMr1906228. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577877/>
3. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. Lancet Neurol [Internet]. 2010; 9(11): 1085–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70251-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70251-9). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(10\)70251-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(10)70251-9/fulltext)
4. Cohen D, Shpitalni G, Lifshitz Y, Anani S, Eyal A, Segal G. A Stroke in the Young with Surprising Recovery. Eur J Case Reports Intern Med [Internet]. 2019 May 24;(Vol 6 No 5): 1. Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/200>

5. Bologa C, Lionte C, Halit D, Luca C. Case report. Neurosyphilis Masquerading as Stroke in an 84-year-old. *J Crit Care Med* [Internet]. 2017 Apr 25;3(2):70–2. Available from: <https://www.sciendo.com/article/10.1515/jccm-2017-0009>
6. Carod Artal FJ. Clinical management of infectious cerebral vasculitides. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2016 Feb 19;16(2):205–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.2015.1134321>
7. Ahbeddou N, El Alaoui Taoussi K, Ibrahim A, Ait Ben Haddou EH, Regragui W, Benomar A, et al. Stroke and syphilis: A retrospective study of 53 patients. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2018 May 1;174(5):313–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378716303575>
8. Mukku S, Safal S, Pritam R, Nashi S, Nagarathna C, PT S, et al. Neurosyphilis presenting as rapidly progressive psychosis & dementia – A forgotten entity. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2019 Feb 1;40:103–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876201818308001>
9. Zhang X, Xiao GD, Xu XS, Zhang CY, Liu CF, Cao YJ. A case report and DSA findings of cerebral hemorrhage caused by syphilitic vasculitis. *Neurol Sci* [Internet]. 2012 Dec 24;33(6):1411–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-011-0887-7>
10. Buitrago-Garcia D, Martí-Carvajal AJ, Jimenez A, Conterno LO, Pardo R. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 May 27;2019(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011399.pub2>
11. Paca Torres SE, Eusebio S. Prevalencia del *Treponema pallidum* en el diagnóstico de sífilis en trabajadoras sexuales que acuden al Centro de Salud Centro Histórico usando VDRL como prueba de tamizaje y FTA-ABS como prueba confirmatoria durante el periodo abril – septiembre 2016 [Internet]. [Quito]: Quito: UCE; 2017 [cited 2021 Feb 13]. Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/9832>
12. Smibert OC, Jenney AWJ, Spelman DW. Management of neurosyphilis: time for a new approach? *Intern Med J* [Internet]. 2018 Feb;48(2):204–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.13703>
13. Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosífilis: un problema antiguo que no pierde actualidad. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2017 Oct 1;46:69–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034745017300586>
14. Marra CM. Neurosyphilis. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2015 Dec;21(6):1714–28. Available from: <http://journals.lww.com/00132979-201512000-00017>
15. Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis. 2019; 39 (4); 448–55. DOI: 10.1055/s-0039-1688942. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1688942>
16. Martínez-Methol MS, Ventimiglia FD, Aristimuño AM, de la Colina AN, Bruno JJ, D'Agostino LE. Implementación del algoritmo reverso para el cribado de sífilis en un laboratorio clínico. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2019 Aug;36(4): 525–30. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000400525&lng=en&nrm=iso&tln-g=en
17. Shi M, Zhou Y, Li Y, Zhu Y, Yang B, Zhong L, et al. Young male with syphilitic cerebral arteritis presents with signs of acute progressive stroke. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Nov; 98(48): e18147. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000018147>
18. Marks M, Lawrence D, Kositz C, Mabey D. Diagnostic performance of PCR assays for the diagnosis of neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2018 Dec;94(8):585–8. Available from: <https://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2018-053666>
19. Klein M, Angstwurm K, Esser S, Hahn K, Maschke M, Scheithauer S, et al. German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis. *Neurol Res Pract* [Internet]. 2020 Dec 17; 2(1):33. Available from: <https://neurorespract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42466-020-00081-1>
20. Skalnaya A, Fominykh V, Ivashchenko R, Averchenkov D, Grazhdantseva L, Frigo N, et al. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2019;69(XXXX):67–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.033>
21. 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* [Internet]. 2015;26(supplement a): 6A-12A. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2015/983425/>
22. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The Changing Face of Neurosyphilis. *Int J Stroke* [Internet]. 2011 Apr 10;6(2):136–43. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2010.00568.x>
23. Wengenroth M, Saam T, Hähnel S. Bildgebung zerebraler Vaskulitiden. *Radiologe* [Internet]. 2016 Jan 11;56(1):52–69. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00117-015-0053-y>
24. 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* [Internet]. 2012;317(1–2):35–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.003>
25. Ikeda S, Yakushiji Y, Eriguchi M, Fujii Y, Ishitsuka K, Hara H. Neurosyphilis with cerebellar ataxia, personality change and cognitive decline one year after onset of cerebral infarction. *Rinsho Shinkeigaku* [Internet]. 2018;58(8):499–504. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/clinicalneuro/58/8/58_cn-001170/_article/-char/ja/
26. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2018 Mar;45(3):147–51. Available from: <https://journals.lww.com/00007435-201803000-00003>
27. Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Non-treponemal Antibody Tests. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 24;71(Supplement_1):S21–42. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/71/Supplement_1/S21/5861807
28. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis (*Treponema pallidum*). 2018 Case Definition [Internet].

- 2018 [cited 2021 Feb 12]. CDC. Available from: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/syphilis-2018/>
29. Marra CM, Ghanem KG. Syphilis Summit: Difficult Clinical and Patient Management Issues. *Sex Transm Dis* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention 2018 Journal of the American Sexually Transmitted Diseases Association. Sep 1; 45(9S): S10–12. Available from: https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/2018/09001/centers_for_disease_control_and_prevention.3.aspx
 30. Smibert OC, Abbinga S, Spelman DW, Jenney AWJ. Neurosyphilis: Concordance between cerebrospinal fluid analysis and subsequent antibiotic strategy for patients undergoing evaluation of a diagnosis of neurosyphilis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019; 82:73–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.003>. Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(19\)30130-4/full-text](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30130-4/full-text)
 31. Czarnowska-Cubała M, Wiglusz MS, Cubała WJ, Jakuszkowiak-Wojten K, Landowski J, Krysta K. MR findings in neurosyphilis--a literature review with a focus on a practical approach to neuroimaging. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2013 Sep;25 Suppl 2(SUPPL.2): S153-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995166>
 32. Shang XJ, He CF, Tang B, Chang XL, Ci C, Sang H. Neuroimaging Features, Follow-Up Analyses, and Comparisons Between Asymptomatic and Symptomatic Neurosyphilis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2020;10(2):273–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00361-3>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-020-00361-3>
 33. Lee JS, Rhee HY, Yoon SS, Park KC. Neurosyphilis combined with acute anterior thalamic infarction. *Neurol Sci* [Internet]. 2017 Nov 13; 38(11): 2061–3. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-017-3052-0>
 34. Krishnan D, Zaini SSM, Latif KA, Joseph JP. Neurosyphilis presenting as acute ischemic stroke. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020; 20(1): 95–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31941739/>