

Neurosífilis, un problema de hoy

Dr. Ronald Salamano¹

El aumento de las Enfermedades de Trasmisión Sexual (ETS) es un fenómeno que afecta prácticamente a todo el mundo y que no es ajeno a nuestro país. Es muy probable pues que la Neurosífilis cobre mayor importancia que la existente en décadas cercanas. Sin embargo cabe esperar que las formas de presentación de la enfermedad no sean las clásicamente descritas. La popularización de los tratamientos con penicilinas semisintéticas y otros antibióticos para diversas entidades, muchas de ellas banales, ha dado lugar a la aparición de la llamada Neurosífilis Atípica.

En el trabajo, luego de recordar brevemente las manifestaciones más sobresalientes de las formas clásicas de la enfermedad y de la Neurosífilis Atípica, se revisan los diferentes métodos serológicos que habitualmente son utilizados en el diagnóstico, para comentar por último diferentes aspectos relativos a un tratamiento correcto de la enfermedad.

INTRODUCCION

Es de todos conocido el aumento que las Enfermedades de Trasmisión Sexual (ETS) vienen experimentando en prácticamente todo el mundo, con la aparición incluso de nuevas enfermedades como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

La Sífilis no es ajena a esta observación, constatándose también un aumento de su incidencia. En los Estados Unidos de América la tasa de incidencia de la enfermedad sifilítica en sus formas primaria y secundaria era de 4/100.000 habitantes en el año 1957, para el año 1975 ya se registraba una tasa de 12/100.000 (en un 50% los afectados eran homosexuales masculinos), habiendo ascendido dichos registros en los últimos años (1).

En Uruguay también se comprueba en los últimos años un aumento global de las ETS. Con respecto a la Sífilis, el trabajo aún no publicado de la Dra. Caracha y col., "Historia, evolución, estado actual de las Enfermedades de Trasmisión Sexual en el Uruguay" pone de manifiesto que "la tendencia general de las denuncias de Sífilis en nuestro país se asemeja a lo observado universalmente, con un descenso alrededor de 1945 luego del advenimiento de la penicilina y otros antibióticos, un período con las tasas de denuncia más bajas, para luego a partir de 1960 con la introducción de los anticonceptivos orales la elevación paulatina de las tasas de denuncia" (2)(Fig. 1).

Asimismo en el mismo trabajo se señala un aumento significativo de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) positivos registrados en el año 1985 con respecto al año 1983 (3,62% en 1982; 9,82% en

PALABRAS CLAVE:

Neurosífilis - terapia

Neurosífilis - diagnóstico

¹ Neurólogo. Ex Médico Interno Residente (MIR) del Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de Valencia, España.
Docente del Ciclo Básico, Línea de Biología de la Facultad de Medicina de Montevideo.

1985) que apuntaría a la existencia de un importante subregistro en la notificación de la enfermedad.

Del total de los casos detectados aproximadamente un 7% se presume que desarrolle una Neurosífilis sintomática (3), asimismo se estima que aparecen 2 nuevos casos de Neurosífilis cada 100.000 habitantes por año (4).

Otro elemento que centra también el interés de los autores, son las modificaciones observadas en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La Neurosífilis es una enfermedad conocida desde antiguo, extensamente descrita en sus aspectos etiopatogénicos y sus diferentes formas clínicas, sin embargo la popularización de la penicilina y derivados semisintéticos (Ampicilina y Amoxicilina) en el tratamiento de enfermedades banales a dosis y tiempos de administración insuficientes para esta enfermedad, ha puesto de relevancia una nueva entidad clínica: la Neurosífilis Atípica o modificada (5).

ALGUNOS CONCEPTOS FUNDAMENTALES A TENER EN CUENTA

1) El *Treponema Pallidum* tiene una especial afinidad por el Sistema Nervioso Central y especialmente por sus cubiertas meningeas.

- 2) Produce una meningitis crónica por excelencia que es punto de partida para las diferentes expresiones clínicas.
- 3) Muchas de las alteraciones anátomo-patológicas que se suponen características de la Neurosífilis, no son más que el producto de la inflamación meníngea y su influencia sobre el parénquima nervioso.
- 4) El germen en general establece buenas relaciones de convivencia con el huésped y tiene un tiempo de reproducción muy lento (36 horas), elementos que concurren a explicar la cronicidad de la enfermedad.
- 5) Sin embargo, responde adecuadamente a un tratamiento precoz y correcto, no conociéndose cepas resistentes.
- 6) Las poblaciones menos expuestas tienden a desarrollar meningitis aguda o formas terciarias, mientras que las poblaciones más expuestas desarrollan formas cuaternarias.

CLINICA

Está fundamentalmente condicionada por la afecta-

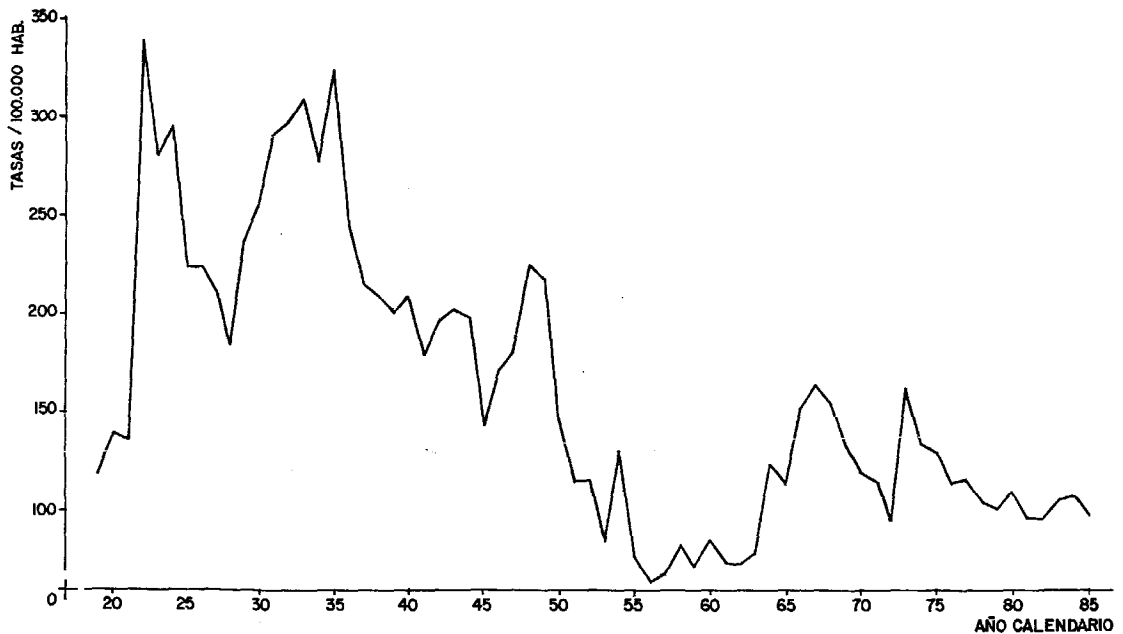


FIGURA 1
Denuncias por cien mil habitantes de Sífilis en todas sus formas Uruguay 1919-1985

Reproducido del trabajo de Caracha O., Cóppola J., Muñoz M.J., Rostkier J.: "Estado actual de las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) en el Uruguay". Inédito. 1o. Premio Ministerio Salud Pública 1986. (Con autorización de los autores)

ción meníngea y sus consecuencias sobre el parénquima nervioso tal como hemos adelantado. Recordemos brevemente las formas clínicas clásicas y expresemos las características de la Neurosífilis modificada o atípica:

Meningitis asintomática

Es la forma más frecuente, se presenta a los 3 meses - 1 año de la primoinfección. Por definición presenta un Líquido Cefalorraquídeo (LCR) patológico y puede darse en el curso del secundarismo luético manifiesto (fiebre, mal estado general, erupción en la piel, condilomas planos, linfadenopatías, hepatitis, etc.). Un trabajo de Moore (citado por Merrit en 1946 (6)) señala la existencia de 34% de LCR patológicos en pacientes neurológicamente asintomáticos, siendo máximas las anomalías a los 13-18 meses de la primoinfección.

Meningitis sintomática aguda

Es una forma rara, en un 10% de los casos se observa en el marco del secundarismo luético. Generalmente asocia un síndrome meníngeo afebril a una afectación de pares craneales (los más afectados son el VII, VIII, II, III y VI por este orden). También pueden observarse signos y síntomas sugestivos de hidrocefalia aguda, edema de papila, convulsiones y, en ocasiones, complicaciones encefalíticas que afectan preferentemente al tronco (7). El LCR es francamente patológico con 500 o más células, glucosa normal o discretamente disminuida, proteínas totales aumentadas, hipergama y serología luética en sangre y LCR positivas.

La forma **subaguda** cursa de forma menos violenta y el LCR refleja menor reactividad. La meningitis, cualquiera sea su expresión, puede limitarse espontáneamente y pasar a tener un curso asintomático, quedando en oportunidades pares afectados como secuela.

Sífilis meningovascular

Aparece entre los 2-10 años de la primoinfección. La forma clínica puede ser predominantemente encefálica o predominantemente medular. Patogénicamente lo que ocurre es que la meningitis crónica produce inflamación vascular y perivascular que afecta a arterias de mediano y pequeño calibre intracraneales. También es posible la formación de una reacción granulomatosa, a menudo centrada por un vaso sanguíneo, que constituye el goma sífilítico. El goma puede ser múltiple y diseminado, o ser único, comportándose como un tumor cerebral (8).

Los cuadros ictales vasculares dominan la sintomato-

logía, y debe descartarse esta etiología cuando se observa un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en un paciente joven.

Sin embargo, según los autores clásicos, estos cuadros ictales guardan características especiales que los distinguen de los ACV isquémicos de naturaleza ateromatosa, un 50% de los pacientes tiene síntomas prodómicos de cefalea, vértigo, insomnio, etc., de semanas o meses de evolución. Asimismo, un 25% de pacientes tiene focalidad que se desarrolla en forma progresiva (6).

El LCR es siempre anormal. Angiográficamente se encuentra una arteritis diseminada y la Tomografía Computarizada muestra áreas de infarto que suelen subrayarse con la administración de contraste.

Las formas medulares responden a tres síndromes clínicos: un síndrome de mielitis transversa, un síndrome de arteria espinal anterior y un síndrome de paraplejía espástica progresiva (Paraparesia de Erb) con escasos signos sensitivos.

Paresia general

Puede aparecer al cabo de 2-3 años de la primoinfección (lo habitual son 10-25 años de latencia) cuando el individuo alcanza una edad de 30-50 años. Incide mucho más en hombres que en mujeres, y se especula con que el embarazo pueda ser un factor de protección. La clínica presenta dos polos claramente diferenciados: por un lado, existen síntomas psiquiátricos (demencia en el 60% de los casos, megalomanía en el 20%, depresión, manía, etc.). Por otro lado encontramos síntomas físicos: a) temblores finos en lengua, facies y miembros superiores que se dan en un elevado porcentaje de pacientes; b) signos piramidales: hiperreflexia, cutáneo plantar en extensión, signos focales excepcionales, y c) pupila de Argyll Robertson u otras alteraciones pupilares.

Una vez instaurada la Paresia General puede conducir a la muerte en el curso de 3 meses - 3 años. El sustrato anatomopatológico es el de una encefalitis frontotemporoparietal con atrofia cerebral, de ganglios basales y cerebelosa, aumento del tamaño ventricular y ependimitis. Hay degeneración neuronal y se puede visualizar la espiroqueta en el parénquima cerebral en un 50% de los casos (8). Es de buena clínica descartar la Neurosífilis en toda demencia pre-senil. Como complicación rara de este estadio se observa una hidrocefalia comunicante que puede acelerar el curso del deterioro (9). El LCR siempre es anormal.

Tabes dorsal o ataxia locomotriz progresiva

Representa, luego del grupo de las meningitis, el que tiene mayor incidencia. La enfermedad predomina

en hombres. La tabes se produce entre los 5-20 años de la primoinfección y el paciente suele tener 30-50 años.

Merrit en el trabajo ya citado señala: la existencia de síntomas típicos tales como dolores lancinantes en miembros inferiores, disuria precoz y ataxia; signos típicos y menciona las pupilas tipo Argyll Robertson (signo precoz), arreflexia, y alteraciones de la sensibilidad posicional. Otros síntomas y signos destacables son, las crisis viscerales (gástricas, rectales, laríngeas, etc.), atrofia óptica, parálisis MOE, articulaciones de Charcot, úlceras perforantes en miembros inferiores, etc.

Los dolores lancinantes son característicos (se dan en el 90% de los casos), no se irradian y suelen ser circunscritos. Se afecta inicialmente la sensibilidad profunda (táctil, vibratoria y posicional), luego la dolorosa y por último la táctil superficial y la térmica. La pérdida de sensibilidad dolorosa se da en áreas parcheadas o pseudorradiculares (Zonas de Hitzig) (4). La arreflexia afecta a un 80-90% de los casos. La ataxia es esencialmente sensitiva, empeorando claramente con los ojos cerrados y presenta Romberg positivo.

El LCR puede ser anormal o también normal, lo mismo sucede con la serología luética. Cuando se dan estas últimas circunstancias se dice que estamos en presencia de una tabes "quemada".

En la anatomía patológica advertimos atrofia de las raíces posteriores (especialmente de las raíces lumbares y torácicas inferiores) y de los cordones posteriores (sobre todo del fascículo gracilis). No se ha constatado la presencia de la espiroqueta en la médula en este estadio clínico. La degeneración radicular tan selectiva se atribuye a la compresión que sufren las raíces dorsales por constricción meníngea en el punto donde pasan a través de la piamadre (Obershtainer Redlich, citado por Walton (8)).

Taboparesis

Se manifiestan signos y síntomas de las dos entidades previamente descritas.

Miscelanea

La atrofia óptica es una complicación frecuente en la Neurosífilis y puede verse en todas las formas clínicas, ya sea por afectación primaria del nervio óptico o secundaria a retinitis, hipertensión intracraneal, etc. Se produce en general una reducción del campo periférico, siendo la afectación en general asimétrica.

Neurosífilis modificada o atípica

Se cree que se produce luego del tratamiento con antibióticos a dosis y tiempo de administración insuficiente. Las manifestaciones clínicas son diversas pero poco específicas: hay disminución de reflejos, alteraciones pupilares que no necesariamente configuran las pupilas de Argyll Robertson (lentitud en el fotomotor, discreta miosis, etc.), alteraciones moderadas de la sensibilidad que transcurre por los cordones posteriores, etc. (4). Cualquier anomalía neurológica observada en pacientes en los que se sospecha enfermedad luética exige el estudio serológico en sangre y eventualmente en LCR.

En el siguiente esquema hemos intentado resumir la patocronia de la enfermedad y la secuencia de sus diferentes formas clínicas (Fig. 2).

TECNICAS DE LABORATORIO. COMENTARIOS EN GENERAL Y EN PARTICULAR DE CADA FORMA CLINICA

Visualización directa del *Treponema Pallidum* en cámara oscura

Es una técnica útil en la lúes primaria y secundaria, resulta poco o nada eficaz en la sífilis terciaria o cuaternaria, debido a las grandes dificultades para aislar y cultivar el germen "in vitro". Sin embargo, existen publicaciones de casos aislados en donde se ha podido cultivar el germen, incluso luego del tratamiento correcto con Penicilina (10).

Métodos serológicos

No treponémicos:

- a) Técnicas de floculación: VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), Wasserman.
- b) Técnicas de aglutinación: RPR (Reagin Protein Rapid).
- c) Técnicas de fijación de complemento: Koimer.

Treponémicos:

- a) FTA-ABS (Fluorescent treponemal antibody-absorption).
- b) MHA-TP (microhemmaglutination-treponema pallidum).
- c) TPI (treponema pallidum immobilization).
- d) 19 IgM MHA-TP y 19 IgM FTA.

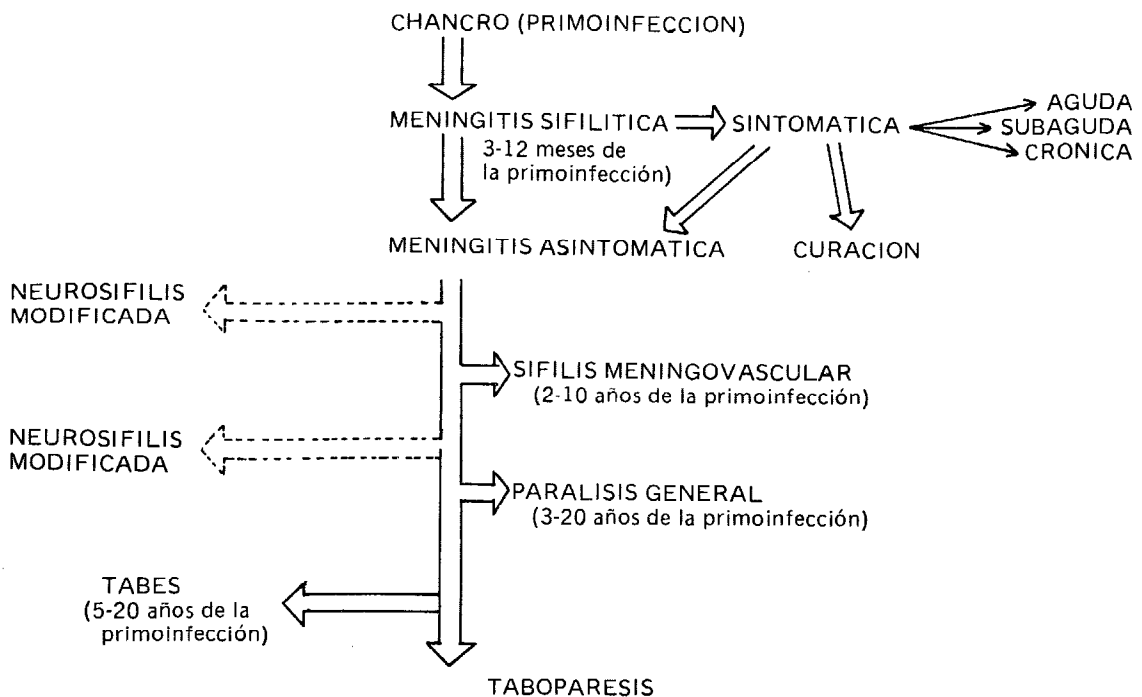


FIGURA 2

Los tests: VDRL, RPR, FTA-ABS, MHA-TP son los que habitualmente se utilizan en la clínica.

Los tests no treponémicos detectan anticuerpos no específicos (antifosfolípidos). La fosfolípina es una sustancia que se extrajo primitivamente de hígados sifilíticos, pero que pueden encontrarse en diversos tejidos del individuo normal. El germen desencadena, por un mecanismo aún no aclarado, la aparición de estos anticuerpos y la elevación de sus títulos.

El más usado de los tests no treponémicos es el VDRL por la facilidad de su realización, su estandarización y el escaso costo económico que comporta. Sin embargo, se pueden registrar falsos positivos y falsos negativos (se considera falso positivo la existencia de un VDRL positivo en presencia de un FTA ABS negativo). Los falsos positivos pueden aparecer en enfermedades de curso agudo como la neumonía atípica primaria, paludismo, enfermedades virales, embarazo, vacunaciones, etc. Los positivos crónicos (aquellos que duran más de 6 meses) se observan en enfermedades autoinmunes, adicción a la heroína, lepra y edad avanzada. De hecho un VDRL falso positivo crónico en una paciente joven es altamente sugestivo de que pueda desarrollar en el futuro una enfermedad autoinmune (especialmente el Lupus Eritematoso Diseminado), lo que exigirá de su médico un control periódico.

Los títulos de VDRL pueden ser de por sí orientativos acerca de la falsedad o no de la prueba, los falsos positivos suelen ser menores a 1:8. En LCR no existen de hecho falsos positivos, siempre indican Neurosífilis.

Asimismo, existen los llamados falsos negativos, especialmente en las formas cuaternarias, en la tabes se encuentran 25-30% de VDRL negativos en LCR.

Si el VDRL se corresponde con la enfermedad neurológica sifilítica suele ser una excelente guía de la actividad de la enfermedad, títulos decrecientes progresivos señalan una buena respuesta terapéutica.

Todo lo que hemos señalado hasta el momento se puede asumir si consideramos el RPR.

Los tests treponémicos detectan anticuerpos específicos contra el treponema. Son más sensibles y específicos que el VDRL y el resto de las pruebas indirectas.

FTA-ABS: se basa en la absorción de anticuerpos al treponema previamente marcado con inmunoglobulina fluorescente, se positiviza siempre que haya existido contacto con el germen, independientemente de la forma clínica, por lo que es de suma importancia en las formas tardías en donde el VDRL puede negativizarse tanto en sangre como en el LCR.

Sin embargo, tiene el inconveniente de que no es cuantificable y no es útil para observar la evolución de la enfermedad ante una terapéutica establecida.

MHA-TP: es una técnica que va en vías de sustituir al FTA-ABS por ser más sensible y estar automatizada. Consiste en la microhemaglutinación de hemáties de carnero previamente sensibilizados. Tiene el mismo valor que el FTA-ABS aunque puede haber un pequeño porcentaje de falsos positivos cuando existen títulos elevados de anticuerpos heterófilos. La reactividad al igual que el FTA-ABS no se modifica con el tratamiento.

TPI: detecta anticuerpos séricos a través de la observación directa en microscopio de los gérmenes en contacto con suero del paciente, el treponema si la prueba es positiva, disminuye claramente su movilidad. También, al igual que las dos pruebas anteriores, permanece positivo a pesar del éxito del tratamiento. El TPI es sin duda la prueba de mayor calidad, pero por desgracia es complicada y cara, motivo por el que su uso no se ha generalizado.

19 IgM MHA-TP y 19 IgM FTA: se basan en la detección de anticuerpos IgM y suponen enfermedad activa. Tienen sobre todo valor en caso de sospecha de sífilis congénita para discernir si existe una transferencia pasiva de anticuerpos (IgG) transplacentaria o producción de anticuerpos IgM indicativos de enfermedad activa.

También pueden verse falsos positivos en las pruebas treponémicas, sobre todo con el FTA-ABS, Goldman y col. en el año 1972 (11) comunicaron un 2% de positividades en una población de monjas célibes, otros encontraron hasta un 8% de falsos positivos en la población ingresada de un hospital general (12). Aproximadamente el 50% de estos pacientes hace una seroconversión en controles siguientes. Aparte de estos casos no explicados se han comunicado falsos positivos en enfermedades que tienen como denominador común el producir una hipergamaglobulinemia (enf. autoinmunes, cirrosis alcohólica, etc.). Sin embargo, el FTA-ABS sigue siendo el índice más exacto de exposición al *Treponema Pallidum*. Curiosamente ello no es así si hablamos del FTA-ABS en LCR porque:

- a) puede existir un alto porcentaje de falsos positivos, aquí se ha especulado con la transferencia pasiva de anticuerpos específicos a través de la barrera hematoencefálica, o que bastan pequeños microtraumatismos (la propia punción lumbar) para que se contamine el LCR.
- b) Mahoney en el año 1972 comunicó que el test fue positivo en LCR en sólo 15 de 20 pacientes con Neurosífilis tardía (13).

Podemos concluir que el significado del FTA-ABS positivo en LCR, en ausencia de otros soportes clíni-

cos o bioquímicos, no está totalmente aclarado. Sí existe unanimidad en establecer que cualquier paciente que tenga FTA-ABS positivo en LCR también lo tendrá en sangre, por lo que invirtiendo el razonamiento, un test negativo en sangre prácticamente excluye el diagnóstico de Neurosífilis y hace innecesaria la PL a excepción de la tabes dorsal evolucionada donde se registran, tal como habíamos comentado, falsos negativos.

El VDRL en LCR pasa así a tener un valor relativo importante como indicador de Neurosífilis.

El análisis del LCR, obviamente no debe agotarse en la serología, los parámetros clásicos de un citobioquímico pueden ser de gran utilidad:

- a) la celularidad suele ser menor de 500 cel. a predominio linfomonocitario
- b) proteínas elevadas o no
- c) glucosa suele ser normal o estar ligeramente disminuida
- d) proteinograma: hipergamaglobulinemia
- e) inmunoelectroforesis: bandas oligoclonales. Índice IgG elevado.

CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS Y DEL LCR EN LAS DIFERENTES FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

Meningitis asintomática: la serología treponémica y no treponémica en sangre y LCR serán positivos en prácticamente el 100% de los casos. El citobioquímico y el proteinograma del LCR serán muy expresivos.

Meningitis aguda: similares comentarios.

Sífilis meningovascular: serología en sangre y LCR, treponémica y no treponémica, positiva en un 95% de los casos. El citobioquímico suele ser expresivo.

Parálisis General: similares comentarios que el numeral anterior para la serología. El citobioquímico es poco expresivo.

Tabes dorsal: el líquido puede llegar a ser normal en su citobioquímico y cursar con un 25-30% de negatividades en la serología del LCR. En sangre también puede constatare una serología negativa aunque en porcentajes menores a los señalados para el LCR.

Neurosífilis modificada o atípica: la serología suele ser positiva en sangre y LCR en un elevado porcentaje. El citobioquímico es expresivo (más de 5 cel. en un 80% de casos, aumento de proteínas en el 60%, hipergama en el 66% y aumento del índice IgG).

Queremos destacar que en la sífilis tardía, cabe pesar adecuadamente los aspectos clínicos, citobio-

químicos del LCR y serológicos antes de emprender una acción terapéutica. Si la clínica es sugestiva existen alteraciones mínimas en el citobioquímico y la serología es negativa, se debe tratar. Si la clínica es sugestiva (especialmente en la tabes), sin que existan alteraciones en el citobioquímico y en la serología del LCR, se debe excluir la diabetes como etiología y tratar adecuadamente.

TRATAMIENTO

El tratamiento correcto será curativo en caso de meningitis sífilítica (en todas sus formas), con mejorías sustanciales en caso de sífilis tardía a excepción de los casos muy evolucionados de tabes (tabes quemada), en donde no existe prácticamente respuesta al tratamiento.

Hasta poco tiempo atrás se establecían dos pautas alternativas:

a) Penicilina G procaína 600.000 unidades I/M por

día durante 15 días.

b) Penicilina G benzatínica 2,4 millones unidades I/M por semana durante 3-4 semanas.

Polnikorn en 1980 (14) comentó que con estas pautas los niveles de penicilina en LCR eran indetectables, solo con Penicilina G sódica a dosis de 12-24 millones de unidades por día durante 10-15 días de tratamiento se alcanzaban niveles terapéuticos en LCR (0,03 ul/ml). Otra alternativa posible era dar 2.000.000 de unidades de Penicilina G sódica por día durante 10-15 días más probenecid 2 g diarios. En caso de alergia a la penicilina se recomienda eritromicina o tetraciclina en dosis de 500 mg cada 6 horas durante 30 días.

Correspondencia:

Dr. Ronald Salamano-Tessore
José E. Rodó 1714/402
Montevideo - Uruguay

Résumé

Notre pays n'est pas une exception pour ce phénomène qui touche le monde entier: l'augmentation des Maladies de Transmission Sexuelle (ETS). Il est donc possible que la Neurosyphilis acquière une plus grande importance que jadis.

On s'attend pourtant à ce que la présentation de la maladie ne soit pas la classique. Les traitements avec des pénicillines semisynthétiques et d'autres antibiotiques pour des raisons parfois banales, ont favorisé la Neurosyphilis Atypique.

Dans cet article, après avoir revu les manifestations classiques de la maladie et de la Neurosyphilis Atypique, on analyse les méthodes sérologiques qui sont habituellement employées au diagnostic; finalement, on remarque les pas d'un traitement correct de la maladie.

Summary

The increase in the number of Sexually Transmitted Diseases is practically a worldwide phenomenon which has not spared Uruguay. It is probable that neurosyphilis will assume enhanced importance during the next few decades.

However it may be anticipated that the disease patterns will not adjust to classical descriptions. Popularization of treatments with semisynthetic penicillins and other antibiotics to different conditions, some banal, has resulted in the development of the so-called Atypical Neurosyphilis.

Following a brief consideration of outstanding manifestations of the classical forms of the disease, a survey is carried out of the different serologic methods currently used in diagnosis, with a discussion of the various aspects dealing with suitable treatment.

Bibliografía

1. **WYNGAARDEN, JL; SMITH, LIH:** Sífilis. In: Beeson, PB; McDermott, W. Tratado de Medicina Interna de Cecil - holb. 16a. ed., México, Interamericana, 1985, p. 2: 1642.
2. **CARACHA, O; COPPOLA, J; MUÑOZ, MJ; ROSTKIER, J:** Estado actual de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) en el Uruguay. 1o. Premio Ministerio de Salud Pública 1986. Inédito.
3. **GJESTLAND, T:** The Oslo study of untreated syphilis. Acta Derm. Venereol., 1955; 35(suppl. 34): 1-368.
4. **SIMON, RP:** Neurosyphilis. Arch. Neurol., 1985; 606-613.
5. **HOOSHMAND, H; ESCOBAR, MR; KOPF, SW:** Neurosyphilis: a study of 241 patients. JAMA, 1972; 219: 726-729.
6. **MERRITT, HH; ADAMS, RD; SOLOMON, HC:** Neurosyphilis. New York, Oxford University, 1946.
7. **PAGE, NGR; LEAN, JS; SANDERS, MD:** Vertical Supranuclear Gaze Palsy with secondary syphilis. J. Neurol., 1982; 45: 86.
8. **WALTON, J:** Brain's Diseases of the Nervous System. 9th ed., 1985, p. 264.
9. **GIMENEZ ROLDAN, S; BENITO, C; MARTIN, M:** Dementia paralytica deterioration from communicating hydrocephalus. J. Neurol., 1979; 42: 501.
10. **TRAMONT, EC:** Persistence of Treponema pallidum following penicillin G therapy. JAMA, 1976; 236: 2206-2207.
11. **GOLDMAN, JN; LANTZ, MA:** FTA-ABS and VDRL side test reactivity in a population of nuns. JAMA, 1971; 217: 53-55.
12. **COHEN, P; STOUT, G; ENJOE, N:** Serologic Reactivity in consecutive patients admitted to a general hospital. Arch. Intern. Med., 1969; 124: 364-367.
13. **MAHONEY, JDH:** Evaluation of CSF FTA-ABS test in latent and tertiary treated syphilis. Acta Derm. Venereol., 1972; 52: 71-74.
14. **POLNIKORN, N et al:** Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatments regimens for syphilis. Br. J. Vener. Dis., 1980; 56: 363-367.