

11219 5
31.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DANIEL MENDEZ HERNANDEZ" DEL CENTRO
MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"FRECUENCIA DE NEUROSIFILIS EN PACIENTES CON
INFECCION POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
EN UN HOSPITAL DE 3er NIVEL"**

**TESIS QUE PRESENTA PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN INFECTOLOGIA Y ECOLOGIA MEDICA (ADULTOS),
EL DR. BULMARO MANJARREZ TELLEZ**

**ASESORES DE TESIS:
DR. EDDIE ANTONIO LEON JUAREZ
DR JOSE LUIS FUENTES ALLEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MARZO 1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

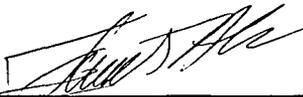
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

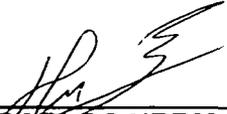
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MI HIJA:

CITLALI VANESSA


DR. EDDIE. A LEON J.
ASESOR DE TESIS


DR. JOSE LUIS FUENTES
JEFE DE SERVICIO DEL
HICMNR
ASESOR DE TESIS


DR. CARLOS HERMIDA E.
JEFE DE ENSEÑANZA DE
INFECTOLOGIA HICMNR


DRA. ELENA URDEZ
PROFESORA TITULAR
DEL CURSO


DR. BULMARO MANJARREZ TELLEZ



Centro de Investigación y
Fomento Científico

JEFATURA DE LICENCIATURA E
INVESTIGACIONES

INDICE

	Paginas
Título.....	1
Resumen.....	2
Introducción.....	4
Objetivo.....	12
Material y Métodos.....	13
Resultados.....	16
Análisis estadístico.....	18
Discusión.....	20
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23

**Frecuencia de la neurosífilis en pacientes con infección por el
Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un hospital de 3er. Nivel.**

**Bulmaro Manjarrez Téllez, Eddie Antonio León Juárez, José Luis
Fuentes Allen y Salvador Rios Martínez**

**Departamento Clínico de Adultos, Hospital de Infectología "Daniel
Méndez Hernández", Centro Médico "La Raza", I.M.S.S. México,
Distrito Federal.**

DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR

**Vallejo y Jacarandas s/n, Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco,
México D.F. C.P. 02990, Tel. 724 59 90**

RESUMEN

Se ha informado una incidencia de neurosífilis del 1.8 al 40 % en pacientes con infección VIH. La variación se deba dificultades clínicas y de laboratorio para su diagnóstico. **Objetivo.** Determinar la frecuencia de neurosífilis en adultos con infección VIH. **Material y Métodos.** Se realizó VDRL en LCR a los pacientes con ELISA y Western-blot positivo al VIH, VDRL positivo en sangre (VDRL-S), atendidos en el HICMNR del 1-3-96 al 31-12-96, que aceptaron su inclusión. **Resultados:** de 106 pacientes VIH+, 93 fueron VDRL:S negativos y 13 positivos; de estos, sólo 8 presentaron FTA-ABS en suero positivo. De estos 8 pacientes se realizó punción lumbar a 5, el VDRL resultó positivo en 2 pacientes y negativo en 3. Se encontró una prevalencia de neurosífilis en la población estudiada de 15.38 %. Se compararon las edades de los pacientes con VDRL positivo y negativo en suero, así como el estadio de la enfermedad mediante la cuenta de linfocitos CD4 y CD8 por la U de Mann-Whitney sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos.

Conclusiones. El diagnóstico de neurosífilis es difícil, ya que hasta la fecha no existe prueba diagnóstica o combinación de ellas lo suficientemente sensible y específica como "gold standard" que provea datos comparativos para la evaluación detallada de esta enfermedad. Este estudio mostró una alta incidencia de neurosífilis en la población analizada pero hubo estudio sesgo ya que no todos los pacientes con VDRL positivo en suero aceptaron la punción lumbar para realizar VDRL en LCR, además de existir información de la presencia de

neurosífilis con VDRL negativo y en caso la asociación entre VIH y sífilis se piensa que hay un incremento en la incidencia de neurosífilis. Por lo tanto se deben realizar estudios más completos, con otros métodos diagnósticos como la hemaglutinación y sondas para PCR específicas para el *Treponema pallidum* sobre todo en etapas asintomáticas o latentes de la enfermedad.

INTRODUCCION

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la más severa manifestación de un espectro clínico de la enfermedad causada por la infección con el retrovirus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El síndrome se define por la aparición de infecciones oportunistas graves, neoplasias u otras manifestaciones que amenazan la vida y que son el resultado de la progresiva inmunosupresión inducida por el VIH (1,2).

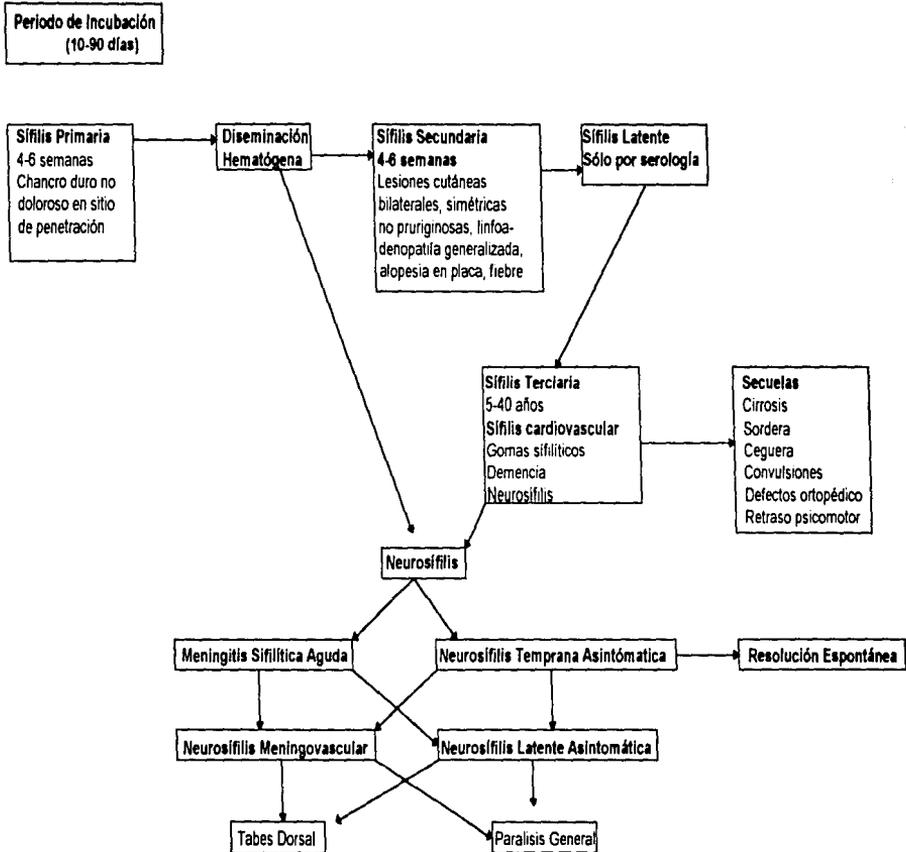
La sífilis es causada por el *Treponema pallidum sp pallidum*, de la familia de las espiroquetas; no puede cultivarse *in vitro*, pero permanece vivo por 48 h o más en medios altamente enriquecidos y a temperatura de 37° C o por más de 7 días a 35° C ; la presencia de bióxido de carbono en el medio le ayuda a sobrevivir. El treponema puede cultivarse por inoculación en animales pero requiere de 6 a 12 semanas para su desarrollo. La visualización de la espiroqueta se realiza en microscopio de campo oscuro (1,2,4,5,9,13).

- 1) La sífilis primaria : tiene una duración de tres semanas, se caracteriza por una lesión no dolorosa de la piel (chancro), asociado con linfadenopatía regional y bacteremia temprana, con siembras en diversos órganos, incluyendo el Sistema Nervioso Central.
- 2) La sífilis secundaria : o estado de diseminación se acompaña de una erupción polimorfa, placas mucosas, condilomas planos, alopecia, micropoliadenopatías, meningismo, iritis, nefropatía, periostitis, lesiones mucocutáneas generalizada y linfadenopatías.

- 3) Periodo de infección subclínica (sífilis latente): dividido en dos periodos, latente temprana, menor de 4 años y latente tardía; sólo puede ser detectada por pruebas serológicas.
- 4) Sífilis terciaria: aparece después de un periodo de 10 a 15 años, se caracteriza por enfermedad progresiva con lesiones músculo-esqueléticas, mucocutáneas o parenquimatosas progresivas y destructivas que afectan al aparato cardiovascular, riñón, y al sistema nervioso central (cuadro 1). La invasión del SNC se presenta en el 40% de los infectados por el *T. pallidum*. La neurosífilis es una manifestación tardía (sífilis terciaria) caracterizada por ser una enfermedad inflamatoria lentamente progresiva y que se hace evidente muchos años después del inicio de la infección(1,2,3,4,5,).

La invasión al SNC ocurre durante estadios tempranos de la enfermedad y el paciente puede o no cursar con neurosífilis meníngea aguda. La neurosífilis también se divide en sintomática o asintomática, de acuerdo a sus manifestaciones. El diagnóstico de neurosífilis asintomática consiste en la ausencia de manifestaciones clínicas en un paciente que tenga una o varias alteraciones del LCR: pleocitosis, concentración elevada de proteínas, disminución de la glucosa o VDRL positivo. La sintomática puede ser meningovascular o parenquimatosa, aunque no es raro que se traslapen las manifestaciones de las dos formas(1,2,17,18,19,20).

Historia Natural de la Sífilis (cuadro 1)



Se informa de una prevalencia de neurosífilis asintomática del 8 al 40%, sin poder precisar cuántos casos son sintomáticos. Se calcula que la neurosífilis sintomática es de alrededor del 4% de los sujetos infectados cuyo LCR es normal.

Hoffman demostró en 1906 la presencia del *Treponema* en LCR de humanos. En 1924 Chesney y Kemp(1,2,3,) demostraron la infección en pacientes que mostraban cuentas de células y concentración de proteínas normales en el LCR, con prueba no treponémica (Wasserman) negativa. Lukerhart avaló lo anterior al inocular conejos con LCR de humanos con neurosífilis y demostró la viabilidad del *Treponema*. En 1942, Datter y Thomas encontraron que la concentración de proteínas y la cuenta de células en LCR pueden ser indicadores de sífilis en SNC, aunque algunos pacientes con neurosífilis tienen datos normales en el LCR.

Ya en la era del SIDA, Tromberin encontró en 1994 una incidencia de neurosífilis detectada mediante hemaglutinación en látex del 27% en pacientes con infección por VIH, pero sin alteración de líquido LCR; en 1996 Marrar y Hook demostraron la presencia de neurosífilis con prueba VDRL negativa(19,20,33,34,35).

El diagnóstico de neurosífilis asintomática consiste en la ausencia de manifestaciones de neurosífilis en un paciente que tenga una o varias alteraciones del LCR: pleocitosis, concentración elevada de proteínas, disminución de la glucosa o VDRL positivo.

Es frecuente la asociación de la infección por el VIH con otras infecciones del Sistema Nervioso Central, en cambio, la asociación de la infección por el VIH con la neurosífilis es menos conocida y requiere mayor estudio ya que los datos actuales son insuficientes y en ciertos aspectos, contradictorios.

Está descrito que la infección primaria por sífilis incrementa el riesgo para la adquisición y transmisión de la infección por VIH ya que implica la alteración de la barrera cutánea. Los estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la sífilis antigua y el riesgo de infección por VIH. En Kenya y Zaire (5,20) se demostró la asociación entre la respuesta de pruebas serológicas con una historia de úlcera genital y la probabilidad de infección por VIH. Se han establecido los factores de riesgo independiente asociados con la infección por VIH, en los cuales se incluyen la exposición con prostitutas, carencia de circuncisión, los viajes y la historia de ulceración genital. También se ha demostrado la presencia de seroconversión a infección por VIH entre los pacientes con historia de tratamiento de sífilis.

Así mismo, el paciente que cursa con infección por VIH y con sífilis presenta cambios clínicos de la infección sífilítica misma, cualquiera que sea la etapa en que se encuentre la infección sífilítica. Las razones para que se presenten estas diferencias en la evolución estriban en el uso previo de antimicrobianos por iniciativa del paciente o, más adelante, como parte de algún esquema profiláctico de infección oportunista que enmascara pero no cura la infección sífilítica, o bien por la declinación de la función inmunitaria del paciente, que permitiría la reactivación de una infección latente, aparentemente curada.

En el estudio clínico de un paciente con infección VIH que se presenta con alteración del SNC, uno de los diagnósticos diferenciales obligados es la

neurosífilis, ya que es uno de los problemas que pueden cursar con pleocitosis en el LCR de estos pacientes (16,17,18,19,20,21).

Se ha informado que la interacción entre sífilis y VIH debe analizarse considerando las siguientes preguntas: 1) si la sífilis tiene relación con otra enfermedad genital ulcerada y modifica el riesgo de adquisición o transmisión del VIH, 2) si la presencia de infección por VIH coexistente modifica la historia natural o clínica y las manifestaciones de laboratorio de la infección por *T. pallidum* y 3) si la terapia recomendada actualmente para sífilis es adecuada para pacientes con infección coexistente con VIH (5,16,18,19). Otra cuestión por aclarar es si la sífilis puede alterar la historia natural de la infección por VIH. Lo anterior es interesante, sin embargo se dispone de poca o ninguna información sobre el tema.

La sífilis y los datos que sugieren un incremento en la incidencia clínica de neurosífilis en pacientes con infección por VIH (a pesar de tratamiento anterior para sífilis), contribuyen a un mayor interés entre los clínicos acerca de los criterios diagnósticos de neurosífilis. También se cree que la sífilis adquirida progresará a neurosífilis con mayor probabilidad en los pacientes con infección por el VIH, por los efectos del mismo virus.

Las alteraciones del LCR en el periodo primario de la sífilis son muy raras, mientras que en la sífilis secundaria o latente puede demostrarse pleocitosis y elevación de proteínas en LCR hasta en el 40 % de los enfermos. El estudio de LCR es fundamental en cualquier paciente con VDRL positivo en sangre con

signos y síntomas neurológicos y se recomienda en todos los enfermos de sífilis no tratada así como a pacientes con serología positiva para VIH.

Las anormalidades del LCR (leucocitosis o hiperproteíorraquia) pueden presentarse en pacientes asintomáticos con cualquier infección.

Recientemente se ha informado acerca de trastornos neurológicos como consecuencia de la infección por *T. pallidum* en este tipo de pacientes. La cefalea, anormalidades de nervios craneales y el bajo grado de pleocitosis es el cuadro clínico observable en pacientes con meningitis sífilítica. Se desconoce la sensibilidad del VDRL en LCR (21,22,23,234,) en pacientes infectados por VIH; como con otras infecciones de los pacientes seropositivos al VIH, el diagnóstico serológico de sífilis puede ser imperfecto, por lo que se recomienda la evaluación de individuos seropositivos para VIH con pleocitosis y serología periférica positiva para sífilis. Si el suero es positivo para VDRL o RPR con títulos altos y el paciente no tiene historia previa de tratamiento sífilítico, puede estar presente una meningitis luética. El tratamiento previo de penicilina puede alterar el resultado de VDRL en LCR y ocasionar otro problema diagnóstico. Si el compromiso inmunológico es profundo o hay falla clínica que indique sífilis, debe considerarse el tratamiento con penicilina a dosis alta. Es menester mencionar que se requiere el diagnóstico de neurosífilis para establecer el inicio y duración de la terapia de mantenimiento y las dosis de penicilina. Otra implicación de la ausencia de pleocitosis tardía en el curso de la enfermedad es que no excluye que sea causada por el compromiso del hospedero. La evaluación del involucro neurológico en pacientes con sífilis es un problema muy complejo y aun más en

pacientes con infección por VIH. La realización de la punción lumbar es obligada puesto que se requiere para el diagnóstico de la neurosífilis asintomática y dado que ésta (la neurosífilis asintomática), ocurre hasta en el 40% de los pacientes.

Recientemente (25,26), con la aparición de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se han identificado las bases de una secuencia de 5 pares de bases de DNA que codifican a 20 aminoácidos en el gen *bmp* de 39 kDa del *T. pallidum* subespecie *pallidum* con utilidad para el diagnóstico y seguimiento terapéutico de pacientes con neurosífilis y que pudiera ser la respuesta a las incógnitas que hasta este momento presenta esta entidad.

Dado que la sífilis y la infección VIH son enfermedades que comparten los mecanismos de transmisión y que el 40 % de la neurosífilis es asintomática, la intención de este estudio es establecer la frecuencia de la neurosífilis en pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana que tengan VDRL positivo en suero, atendidos en el H.I.C.M.R. del 1o. de Marzo al 31 de Diciembre de 1996.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia de Neurosífilis en pacientes con infección por VIH y VDRL positivo en sangre, atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico "La Raza" durante el periodo del 1o. de Marzo al 31 de Diciembre de 1996.

MATERIAL Y MÉTODOS

DEFINICIÓN DE POBLACIÓN:

Se consideró como población a la totalidad de los pacientes mayores de 16 años con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana corroborada por ELISA y Western -blot y VDRL positivo en sangre, atendidos en el Hospital de Infectología.

DEFINICIÓN DE CASO

Pacientes de ambos mayores de 16 años con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana corroborada por ELISA y Western-blot, con VDRL positivo en sangre, con VDRL positivo en LCR, con o sin síntomas en SNC.

CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes de ambos sexos, atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", mayores de 16 años, con infección sintomática o asintomática por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana confirmado por ELISA y Western-blot, con prueba de VDRL positivo en sangre y que aceptaran, ellos o su representante legal, su inclusión en el estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes que hubieran reunido los criterios de inclusión pero que presentaran datos de hipertensión endocraneana.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Aquellos pacientes a quienes se hubiera corroborado el diagnóstico de otra entidad como causa del cuadro neurológico.

PROCEDIMIENTO

Una vez que se obtuvo la autorización del comité local de investigación se revisaron los expedientes de todos a quienes se les hubiera realizado VDRL en sangre, se solicitó la autorización firmada del paciente o de su representante legal los pacientes con infección VIH que acudieron al hospital de Infectología para su atención entre el 1° de Marzo de 1996 y el 31 de Diciembre de 1996, a utilizar los datos clínicos y de laboratorio.

A los sueros positivos se les realizó prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes anti-treponema (FTA-ABS).

Se registraron los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes con ambas pruebas positivas.

DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS

La prueba de VDRL se realizó por el método habitual (5,13,27), la de FTA-ABS por el método descrito antes (5,13,27).

RESULTADOS

A 106 pacientes mayores de 16 años de edad con infección por el VIH se les realizó V.D.R.L. en suero durante el periodo del 1o. de Marzo al 31 de Diciembre de 1996.

Noventa y tres tuvieron la prueba negativa y 13 resultaron positivos. De los 13 pacientes positivos, el FTA-ABS fue positivo en suero en 8. Sólo 5 de los 13 pacientes con VDRL positivo en suero (todos con FTA-ABS positivo), aceptaron someterse a punción lumbar para estudio de VDRL en LCR, con resultado positivo en 2 y negativo en 3 (ver cuadro 2). De ellos, todos fueron de sexo masculino, con promedio de edad de

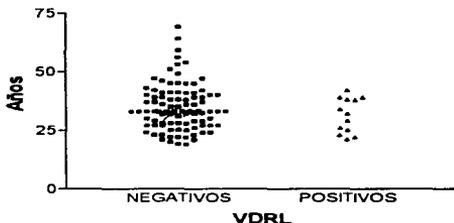
La prevalencia de neurosífilis en la población arriba mencionada fue de 15.38%.

Prueba y Resultado	Número de pacientes
VDRL NEGATIVO EN SUERO	93
VDRL POSITIVO EN SUERO	13
FTA-ABS NEGATIVO EN SUERO	5
FTA-ABS POSITIVO EN SUERO	8
VDRL NEGATIVO EN LCR	3
VDRL POSITIVO EN LCR	2

Cuadro 2. Resultados serológicos y del líquido cefalorraquídeo

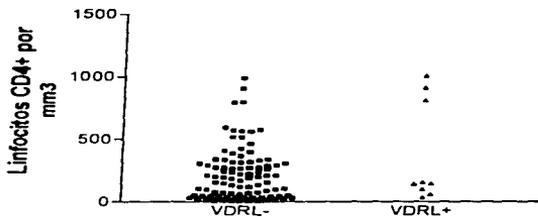
ANALISIS ESTADISTICO

Se compararon las edades de los pacientes con V.D.R.L. positivo y negativo en suero mediante U de Mann Whitney y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas teniendo ambos grupos una distribución de las edades muy similar (Gráfica 1).

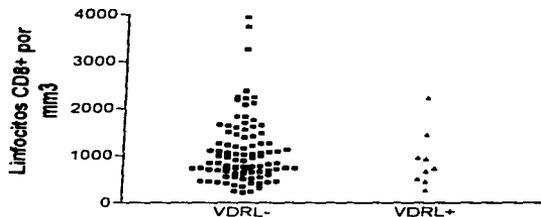


Gráfica 1. Distribución de las edades de los pacientes con infección por VIH de acuerdo al resultado del V.D.R.L. en suero.

Se comparó de igual manera el estadio de la enfermedad mediante las cuentas de linfocitos CD4+ y CD8+, realizándose mediante estadística no paramétrica, tampoco se encontraron diferencias significativas mostrándose en las gráficas 2 y 3 la distribuciones de cada grupo de células



Gráfica 2. Distribución de los linfocitos CD4+ de acuerdo al resultado de la serología para *T. pallidum*.



Gráfica 3. Distribución de los linfocitos CD8+ de acuerdo a resultado del V.D.R.L. en suero.

DISCUSION

Los resultados de esta investigación muestran una frecuencia de la neurosífilis del 15.38 % en la población de un hospital del 3er nivel de atención médica del sistema nacional de seguridad social, de referencia para pacientes con infección por VIH; la prevalencia de neurosífilis informada en la literatura es del 1.8 al 40 % y Tromberlin informó de un 27 % de neurosífilis en pacientes con infección por el VIH. En este estudio solo se realizó una prueba no treponémica (VDRL) por ser la única disponible, por lo cual estos resultados deben tomarse como parciales ya que no se realizaron otras pruebas para evidenciar la infección. Un sesgo del estudio consistió en que solo se realizó punción lumbar a 5 de los 13 pacientes con VDRL positivo en suero. Esto se debió principalmente a que los pacientes no aceptaron someterse al procedimiento. Por otro lado se debe cuestionar la sensibilidad de la prueba no treponémica utilizada en este estudio ya que existen informes de que su sensibilidad varía entre el 20% al 89% en estudios realizados en pacientes sin coinfección VIH; esta sensibilidad tan variable, con valores tan bajos en algunos informes, debe interpretarse como una alta probabilidad de que esta prueba no detecte muchos casos. Un problema adicional para la detección de pacientes verdaderamente infectados por sífilis que adicionalmente tienen coinfección VIH, consiste en que el 27% de los sujetos con neurosífilis presentan una reacción negativa para la prueba de VDRL con una sensibilidad de 20 a 30 % las cuentas de células y la concentración de proteínas en el LCR no son específicas. Este resultado puede modificarse si los pacientes recibieron

tratamiento previo para sífilis y presentan una serología periférica positiva, pero negativa en el LCR ; esto puede deberse probablemente a la escasa cantidad de anticuerpos contenidos tanto en suero como en el líquido cefalorraquídeo. Por otro lado, debe tomarse en cuenta el inmunocompromiso a que se encuentran sometido los pacientes con infección por VIH, los que pueden desarrollar respuestas serológicas aberrantes, que se traducen en falsos-positivos y títulos bajos de anticuerpos.

En este estudio no se encontró relación significativa entre el estadio de la enfermedad y la positividad al VDRL así como en lo que corresponde a la edad.

Lo anterior nos lleva a la búsqueda de otras pruebas para detección de pacientes seropositivos para *T. pallidum* como la hemaglutinación para *T. pallidum* o del empleo de sondas de ácidos nucleicos, lo que pudiera ser más específico para el diagnóstico, además de que aún falta identificar iniciadores ("primers") idóneos, sobre todo para estudiar pacientes en aquellas etapas, temprana o latente de la sífilis, que más probablemente evolucionarían a neurosífilis asintomática o a la forma de presentación atípica.

CONCLUSIONES

La prevalencia de neurosífilis en VIH en el grupo estudiado fue de 15.38%.

El diagnóstico de neurosífilis es difícil. Hasta la fecha no existe prueba diagnóstica o combinación de ellas lo suficientemente sensible y específica que sirva como "gold standard" que provea datos comparables para una evaluación detallada de esta enfermedad.

La asociación entre VIH y sífilis sugiere un incremento en la incidencia de neurosífilis clínica en pacientes con infección VIH a pesar del tratamiento anterior con sífilis. Este involucro estimula la realización de estudios más completos, con otros métodos diagnósticos como la hemaglutinación de *T pallidum* y sondas para PCR con mayor especificidad para el diagnóstico. Se requiere que cada médico que atiende pacientes con infección VIH muestre mayor interés en la búsqueda de esta entidad y, dada la importancia de la misma, incluirla como examen de rutina para el escrutinio de ésta y otras entidades que se relacionan con alteraciones neurológicas en el paciente VIH.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lukenhart SA, Holmes KK, Syphilis. Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, et al. (Ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, Inc Washington; 1994: 727-37
- 2.- Tramont E. *Treponema pallidum* (Syphilis). In : Mandell G, Bennett J, Dolin R. (Ed). *Principles an practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone Inc, New York;1995: 2117-32
- 3.- Scheck DN, Hook EW: Neurosyphilis. *Infect Dis Clin of North Am* 1994; 8: 769-795
- 4.- Tramont E. Syphilis in adults: from Christopher Columbus to Sir Alexander Fleming to AIDS. *Clin Infect Dis* 1995: 1361-71
- 5.- Norris S, Larsen S. *Treponema* and other host-associated spirochetes. Murray P, Jo EB, Pfaller MA, Tenover F (Ed). *Manual of clinical microbiology*. American Society For Microbiology. Washington; 1995: 636-51
- 6.- Hook EW. Diagnosing neurosyphilis. *Clin Infec Dis* 1994; 18: 295-7

- 7.- Nelson KE, Vlahov David, Chon S, et al. Sexually transmitted diseases in a population of intravenous drug user: association with seropositivity to the immunodeficiency virus (HIV). *J Infect Dis* 1991; 64: 457-63

- 8.- Weismann K. Neurosyphilis, or chronic heavy metal poisoning: Karen Blixen's Lifelong Disease. *Sexual Trans Ven* 1994 ;1234-43

- 9.- Thomas D, Quinn T. Serology testing for sexually transmitted diseases. *Infect Dis Clin of North Am* 1993; 7: 811-19

- 10.- Carey LA, Glesb M, Mundy L, et al. Lumbar puncture for evaluation of latent syphilis in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1995; 155; 1657- 62

- 11.- Singer EJ, Syndulko K, Fahy-Chandon B. Cerebrospinal fluid p24 antigen levels and intrathecal immunoglobulin G synthesis are associated with cognitive disease severity in HIV-1. *AIDS* 1994; 8: 197-204

- 12.- Romanowski B, Sutherland R, Fick GH. Effects of HIV infection on response treatment of infectious syphilis. *Ann Int Med* 1991; 114:1005-9

- 13.- Larsen S, Steiner B, Rodolph A. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microb Rev* 1995; 8: 1-21

14.- Gordon S, Molly E, George R, et al. The reponse of syntomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patiens with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 331: 1469-73

15.- Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, et al. Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users *Ann Int Med* 1993; 118: 350-55

16.- Quinn TC, Cannon RO, Glasser D, et al: The association of syphilis whith risk of human immunodeficiency virus infection in patients attending sexual transmitted disease clinincs. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1297-1302

17.- Musher DM, Baughn RE. Neurosyphilis in HIV-infected persons. *N Engl J Med* 1994; 131: 1516-17

18.- Berger JF. Neurosyphilis in HIV-infected patients. *Am J of Med* 1993; 95: 664

19.- Tomberlin MG, Holton PD, Owens JL, et al. Evaluation of neurosyphilis in humana immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Inf Dis* 1994; 18: 288-94

20.- Hook EW III. Syphilis and HIV infection. *J Infect Dis* 1989; 160; 530-34

21.- Acgenhuaun MH, McCormack WM. Sexually transmitted, diseases in HIV-infected persons. *Infect Dis Clin of North Am* 1994; 8: 439-47

22.- Appleman ME, Marshall DW, Brey RL. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in pacientes without AIDS who are seropositive for human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 158: 193-99

23.- Hallander H. Cerebrospinal fluid normalities and abnormalities in individuals infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 158: 855-58

24.- Haas JS, Bolan G, Larsen SA, et al. Sensitivity of treponema tests for detection prior treated syphilis during human immunodeficiency virus-infection. *J Infect Dis* 1990; 160:862-66

25.- Noordhoek G, Wolters E, de Jongen M. Detection by polymerase chain reaction of *Treponema pallidum* DNA in cerebrospinal fluid from neurosyphilis patients before and after antibiotic treatment. *J Clin Microb* 1991; 29: 1976-84

26.- Horowitz HW, Valsamis MP, Wicher V, et al. Cerebral syphilis gumma confirmed by the polymerase chain reaction in a man with human immunodeficiency virus-infection. *N Engl J Med* 1994; 1: 1488-99

27.- Kelly R. Espiroqueta y bacterias espirales. Diagnóstico y tratamiento por laboratorio. Ediciones Cientificas y Técnicas S.A. MASSON-SALVAT. Barcelona; 1993: 1123-8

28.- Silletti R. Comparison of CAPTIA syphilis G enzyme immunoassay with rapid plasma reagin test for detection of syphilis. J Clin Microbiol 1995 : 1829-31

29.- Cummings MC, Lukerhart SA, Marra CH, Smith B, et al. Comparison of methods for the detection of Treponema pallidum in lesions of early syphilis. STD 1995: 366-69

30.- Rademacher S and Radolf J. Prominent osseous and unusual dermatologic manifestations of early syphilis in two patients with discordant serological statuses for human immunodeficiency virus infection. Clin Inf Dis 1996; 23: 462-7

31.- Rolfs R. Treatment of syphilis, 1993. Clin Inf Dis 1995; 20: 23-38

32.- Russow HG, Roberts MC, Emsley RA, Joubert JJ. The usefulness of cerebrospinal fluid test for neurosyphilis S-Afr-Med-J 1994; 84: 682-4

33.- Marra MC, Critchlow CW, Hook EW, Collier AC, Lukehart SA. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. Arch Neurol 1995; 52; 68-72

34.- Maclean S. and Luger A. Finding neurosyphilis without the venereal disease research laboratory test. STD; 1995: 392-4

35.- Luger A, Schmidt BL, Steyrer K and Schonwald E. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebro spinal fluid. Br J Vener Dis 1981; 57:232-7