

# Neurosífilis

## Dois casos clínicos

Neurosyphilis  
Two clinical cases

Ana Ribeiro\*, Alexandra Z. Melo\*\*, Luis Afonso\*\*\*, Joana Quaresma\*\*\*\*

### Resumo

Nos primeiros anos do século 20 a sífilis era a causa principal de doença cardiovascular e neurológica. Após a introdução da penicilina no tratamento desta doença, a incidência do envolvimento do sistema nervoso central – neurosífilis, diminuiu radicalmente. No entanto, nas últimas décadas, com o aparecimento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) assistimos a um aumento significativo de novos casos.

Através da descrição de dois casos de neurosífilis que representam o paradigma da situação actual, isto é, presença ou não de co-infecção a VIH, os autores procuram evidenciar as diferenças existentes entre estes dois grupos de doentes, nomeadamente: história natural da doença, frequência de quadros clínicos sintomáticos, formas clínicas atípicas, dificuldades no diagnóstico, falências da terapêutica habitual.

Insistem nas dificuldades, ainda hoje existentes, no diagnóstico de envolvimento do sistema nervoso central e na necessidade de se desenvolver testes com alta sensibilidade e especificidade para a neurosífilis como a Polymerase Chain Reaction (PCR) ou anticorpos monoclonais específicos contra o *Treponema pallidum*.

Palavras chave: sífilis, neurosífilis, VIH

### Abstract

In the early 20<sup>th</sup> century, syphilis was a leading cause of neurologic and cardiovascular disease. After

the introduction of penicillin the number of cases with Central Nervous System (CNS) involvement, neurosyphilis, declined radically. However, in the last decades, with the emergence of the human immunodeficiency virus (HIV) infection, we have seen a significant increasing number of new cases.

Through the description of two cases of neurosyphilis, representative of the paradigm of the actual situation, (namely the presence or absence of concomitant HIV infection) the authors try to show the differences between these two groups of patients, namely: the natural history of syphilis/frequency of symptomatic neurosyphilis/atypical forms of disease/diagnosis difficulty/failure of conventional penicillin therapy.

The authors persist in the diagnostic difficulty of the CNS involvement and the need to develop newer tests with high sensibility and specificity to neurosyphilis such as Polymerase Chain Reaction (PCR) or monoclonal antibodies directed against *T. Pallidum* antigens.

Key words: syphilis, neurosyphilis, HIV

### Introdução

A sífilis é uma doença infecciosa causada por uma espiroqueta, o *Treponema pallidum*. A infecção é transmitida essencialmente por via sexual embora possam também existir casos de transmissão vertical (via transplacentar), transmissão por transfusão de sangue humano fresco ou inoculação acidental<sup>1,2,3</sup>. O risco de doença, após um único contacto sexual, está estimada em cerca de 30% mas esta percentagem é influenciado pelo estadio da doença do indivíduo infectado<sup>4</sup>. O doente transmite mais facilmente a sífilis quando em fase precoce, através do contacto directo com o cancro primário, onde existe um grande número de microrganismos em multiplicação<sup>1</sup>. Quanto à incidência actual da doença diremos que, apesar da sua grande diminuição (estimada em mais de 94% do número total de casos) após a descoberta da penicilina em 1987<sup>3</sup>, desde 1985<sup>2</sup> assistiu-se novamente a um aumento do número de casos coincidindo com o aumento de toxicodependentes e, posteriormente, a um aumento notável relacionado com a expansão dos casos de SIDA<sup>2,5,6,7</sup>. Entre 1985 e 1990 há relatos de um aumento de cerca de 75% na incidência da doença<sup>1,6,7</sup>. A história natural da sífilis pode ser dividida em 4 estadios: sífilis primária, sífilis secundária, sífilis latente e sífilis terciária (Quadro 1). Quando associada à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) a sífilis apresenta características especiais como iremos verificar por um dos casos clínicos a seguir descritos; as alterações do quadro neurológico traduzem-se numa maior probabilidade de evolução para neurosífilis, na possibilidade de quadros atípicos e a rapidez de evolução entre as diferentes

\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna<sup>1</sup>

\*\*Assistente Hospitalar de Infeciologia<sup>2</sup>

\*\*\*Chefe de Serviço de Neurologia<sup>1</sup>

\*\*\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Infeciologia<sup>2</sup>

(1) Serviço de Neurologia do Hospital Distrital de Faro

(2) Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 16.06.98

## Quadro 1

### Sífilis primária

(0 a 4 semanas)

Cancro primário 10 a 90 dias após infecção (média 3 semanas); indolor, cura espontânea

Testes serológicos (soro) (+)  
(2-3 semanas após cancro primário)

Disseminação do microorganismo a partir da 4ª semana (semanas a meses); pode coincidir com presença de lesão primária; possibilidade de transmissão sanguínea

### Sífilis secundária

(4 a 8 semanas)

Fase de espiroquetémia aguda

Nem sempre clinicamente aparente

Sinais/sintomas que podem preceder/acompanhar o quadro de sífilis primária (*flue-like* síndrome)

infecção orofaríngea (15-30%)

febre (5-8%); mau estar (25%)

anorexia (2-10%); cefaleias (10%)

meningismo (5%); mialgias

linfadenopatias generaliz. (75%)

rash maculopapular/pustular; generalizado/ localizado, palmas, plantas, mucosa oral, genitália, couro cabeludo

Cura espontânea

### Invasão do S.N.C.

Sífilis latente

(8 semanas - toda a vida)

Infecção crónica, assintomática, que dura meses/anos/toda a vida do doente; evolução:

Portador assintomático

sífilis terciária

< 10% evoluem para formas sintomáticas

probabilidade durante os primeiros 2 anos

*T. pallidum* pode ser isolado de modo intermitente do sangue; possível transmissão placentar/transfusional

### Invasão do S.N.C.

Sífilis terciária

(2-30 anos após infecção)

10-30% dos doentes não tratados

Sinais: pele, sistema locomotor, sistema cardiovascular

Endartrite obliterante dos vasa-vasorum da aorta ascendente (aortite sífilítica)

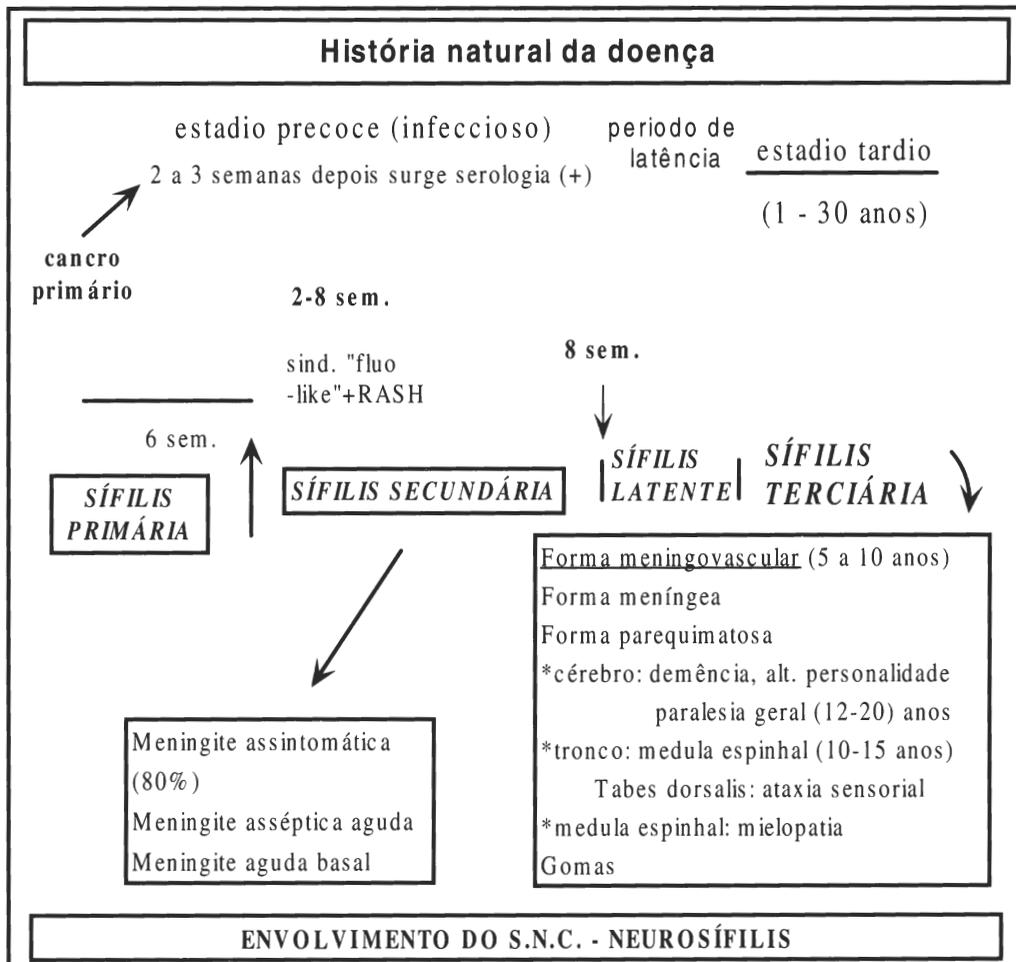
### Sistema Nervoso Central

no passado: goma

hoje: endartrite obliterante; pequenos vasos

(sífilis meningovascular)

Quadro 2



fases da doença<sup>2</sup>.

O envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) pelo *Treponema pallidum* – neurosífilis, pode ser classificado como indicado no Quadro 2. Lukehart e col. demonstraram que a espiroqueta pode ser isolada do Líquor em 30% dos doentes com sífilis primária ou secundária e que, destes, 30% apresentavam características citoquímicas normais, 41% pleiocitose e 20% VDRL positivo<sup>8</sup>. Estes dados confirmam a noção de invasão precoce do S.N.C., devendo o envolvimento deste órgão ser considerado como um contínuo desde as primeiras semanas a meses de doença e não apenas uma manifestação de sífilis terciária<sup>1,5</sup>.

As manifestações clínicas são causadas, na sífilis primária, por multiplicação local das espiroquetas que invadem, posteriormente, os gânglios linfáticos e a corrente sanguínea dessiminando-se pelos diversos tecidos do organismo. A reacção dos tecidos invadidos caracteriza-se por infiltração dos vasos por linfócitos e plasmócitos resultando em endartrite e destruição tecidual com posterior

fibrose cicatricial<sup>3</sup>. A invasão meníngea é feita por via sanguínea, habitualmente assintomática e traduzida por alterações do líquido. Nos poucos casos de neurosífilis meningo-vascular em que houve acesso a dados de autópsia, confirmou-se um infiltrado meningo-vascular difuso, por linfócitos e plasmócitos, sob a forma de endartrite obliterante das pequenas arteríolas caracterizada por proliferação concêntrica progressiva, espessamento do endotélio e acumulação de fibroblastos; existe um espessamento difuso com infiltração linfocitária das leptomeninges e espaços perivascularares associados. A neurosífilis parenquimatosa é provocada por um processo degenerativo, com destruição neuronal a nível cortical. Nas situações clínicas de neurosífilis suficientemente arrastadas, as manifestações clínicas são o resultado de um processo difuso, degenerativo e de vasculite, envolvendo cérebro e medula espinhal, razão porque surgem frequentemente quadros mistos<sup>2</sup>.

Os critérios de diagnóstico de neurosífilis actualmente

### Quadro 3

#### Sífilis secundária

*Meningite assintomática*

*Meningite asséptica*

(febre + rush - 50%

mau estar, rigidez nuca)

*Meningite aguda basal*

(hidrocefalia, paraliasias

pares cranianos - VII/VIII, papiledema)

#### Sífilis terciária

*Forma meníngea*

assintomática

cefaleias, rigidez da nuca, paraliasias pares cranianos (II, III, VII, VIII)

*Forma meningovascular*

AVC isquémicos

*Forma parenquimatosa*

demência, alt. personalidades, tabes dorsálias

*Gomas*

LCR (variável): linfocitose - 100-1000C/mm<sup>3</sup>, hiperproteínoorraquia (0,5-2g/l), hipoglicorraquia, VDRL (+)

Envolvimento do S.N.C. – Neurosífilis

aceites como dos mais específicos e que valorizam as alterações citoquímicas do L.C.R.<sup>5</sup> estão descritos no Quadro 3.

## Descrição dos casos clínicos

### Caso clínico nº 1

A.T.P, sexo masculino, 61 anos, raça negra, natural de Angola e residente em Portugal desde 1974, internado no Serviço de Neurologia para esclarecimento de diminuição da força muscular do membro inferior esquerdo. O quadro clínico, com 4 dias de evolução, tinha-se instalado de modo progressivo sem quaisquer outros sinais ou sintomas acompanhantes. Sem factores de risco cardiovasculares.

Dos antecedentes salientava-se alcoolismo crónico (80-90g/dia desde há cerca de 20 anos) e vida sexual activa com várias parceiras.

Ao exame objectivo salientava-se a ausência de estigmas de doença hepática crónica, apirexia, normotensão e hemiparésia esquerda de predomínio crural em fase flácida com reflexos cutâneo plantares em extensão do mesmo lado.

Dos exames complementares de diagnóstico salientou-

se a confirmação de doença vascular cerebral caracterizada por múltiplas lesões cerebrais de tipo isquémico do território das pequenas artérias (Ressonância Magnética Nuclear - Cranioencefálica – RMN-CE); a Tomografia Axial Computorizada (TAC) feita previamente tinha sido normal. Para estudo etiológico realizou vários exames que foram todos negativos (exames analíticos com estudo para vasculites, electrocardiograma e ecocardiograma trans-torácico, eco-Doppler carotídeo e transcraniano, estudo da coagulação incluindo o doseamento de antitrombina III, proteína S e C e serologia para VIH 1 e 2).

Encontrou-se como única alteração em todo este estudo uma serologia, do soro, positiva para a sífilis, com VDRL negativo mas FTA-ABS positivo (não quantificado). Colocada a hipótese diagnóstica de neurosífilis meningovascular foi feita punção lombar que revelou: hiperproteínoorraquia (70mg/dl); aumento do número de células (10 leuc./mm<sup>3</sup>); glicorraquia normal; VDRL negativo; estudo electroforético do líquor revelando um perfil globulínico gama, sem aspecto oligoclonal.

Preenchendo os critérios referidos para sífilis (Quadro 5), clinicamente na forma meningovascular, iniciou terapêutica com penicilina (2,4 milhões U/dia) endovenosa durante 14 dias. Iniciou também fisioterapia com bons resultados embora aos 6 meses de evolução permaneça ainda com défice muscular de grau 2 no membro inferior.

Aos 6 meses de evolução fez punção lombar cujo exame revelou parâmetros citoquímicos normais. No soro, o FTA-ABS permanecia positivo (não quantificado).

### Caso clínico nº 2

F.B, sexo masculino, 32 anos, raça eurocaucasiana, com infecção retroviral a VIH conhecida desde Maio 1995. Apresentava já imunodepressão marcada (CD4 297) e lesões cutâneas sugestivas de sarcoma de Kaposi preenchendo, portanto, critérios definidores de síndrome de imunodeficiência humana. Estava medicado com AZT e DDI.

Referia episódio compatível com cancro primário cerca de 15 meses antes, não tratado e, das análises feitas em Maio 95, tinha-se constatado serologia no soro compatível com sífilis – VDRL 256 dil e TPHA 1/5120. A análise do líquor revelou hiperproteínoorraquia discreta (42 mg/dl) e pleiocitose de 5 leuc./mm<sup>3</sup>; o VDRL foi negativo. Face a estes resultados pressupôs-se estarmos perante uma sífilis em fase latente e os resultados do LCR serem devidos à infecção retroviral. Fez terapêutica com penicilina G (2400000 U/sem. via intramuscular, durante 3 semanas).

Nos 2 meses que se seguiram verificou-se instalação insidiosa de dificuldade nos movimentos finos da mão direita (escrita). No sentido de estudar estas alterações a nível neurológico realizou TAC-CE a 10 de Agosto 1995, que não revelou alterações dignas de registo.

Recorreu ao Serviço de Urgência a 27 de Agosto por convulsão tónico-clónica generalizada (não visualizada por médico). À entrada apresentava, ao exame neurológico, uma monoparésia do membro superior direito de predomínio distal e afasia de tipo motor. Realizou novo TAC-CE que, novamente, não mostrou alterações. Internado no Serviço de Doenças Infecciosas realizou, a 28 de Agosto, uma RMN-CE que revelou “pequena lesão na substância branca parietal esquerda, junto à transição cortico-subcortical, discretamente hiperintensa com captação em anel e edema perilesional marcado (T2)” “etiologia provavelmente infecciosa”.

Atendendo à história fornecida foram colocadas as seguintes hipóteses diagnósticas: toxoplasmose, tuberculoma, infecção fúngica, goma sífilítica. As três primeiras foram excluídas por exames complementares, incluindo serologias do soro e análise bacteriológica e serológica do líquido. Verificou-se, por outro lado, serologia positiva para sífilis no soro com diluições idênticas às de Maio 95 e parâmetros do LCR compatíveis com o diagnóstico de neurosífilis: hiperproteïnorráquia (64 mg/dl); aumento do número de células (5 leuc./mm<sup>3</sup>); glicorráquia normal; VDRL fracamente positivo (não quantificado).

Admitida a hipótese referida, clinicamente sob a forma de goma sífilítica, iniciou terapêutica com penicilina G, endovenosa, 2,4 milhões U / dia durante 21 dias. Iniciou também fisioterapia com melhoria dos défices embora permaneça, com défice motor residual a nível do punho e mão (força muscular grau 3).

Seguido posteriormente em consulta fez controle da evolução da infecção por dados serológica e por RMN-CE

### Quadro 5

|  |
|--|
| Sangue: FTA-ABS ou TPHA (+)<br>Líquor: proteínas > 45 mg/dl<br>ou<br>leucocitos > 5/ml<br>ou<br>V.D.R.L. (+) |
|--|

Critérios de diagnóstico  
(Bracero 1979)

### Quadro 4

#### Métodos de diagnóstico

Identificação do microrganismo  
 Microscopia de campo escuro  
 Impossibilidade de cultura - exame directo do material

#### Testes serológicos

Não treponémicos (detecção de reaginas - IgM, IgG)  
 (detectam Ac do soro ou do LCR contra Ag lipídicos de células mortas)  
 V.D.R.L. (Venereal Disease Research Laboratory Test)  
 RPR (Rapid Plasma Reagin)  
 Treponémicos (detecção de Ac antitreponema)  
 FTA - ABS (Fluorescent Treponema Antibody Absorption)  
 MHA - TP/TPHA  
 (microhemagglutination test for *T. pallidum*)  
 Perfil electroforético do LCR - perf. globulínico

cujos resultados foram:

Aos 6 meses – soro: VDRL 1/64; TPHA 1/640; líquor: análise citoquímica normal e VDRL (-); RMN-CE: “lesão residual de menor diâmetro relativamente ao exame de Agosto 95 com hipersinal em T2, mal definido e com menor efeito de massa”

Aos 10 meses – soro: VDRL 1/40 ; TPHA 1/180; líquor: análise citoquímica normal e VDRL (-).

Não houve recorrência do quadro de neurosífilis até hoje.

### Discussão

Os dois casos clínicos apresentados são os paradigmas da situação actual da neurosífilis: indivíduos sem infecção pelo VIH cujos quadros de neurosífilis sintomática são raros mantendo-se a história natural da doença inalterada; doentes seropositivos para o VIH cujos quadros de neurosífilis surgem após um curto período de evolução da doença e, ainda mais grave, mesmo que se faça a terapêutica tradicional durante as fases mais precoces.

O primeiro caso apresenta uma situação clinicamente compatível com sífilis meningovascular definida pelo aparecimento de sinais neurológicos frequentemente focais em que a artéria mais frequentemente envolvida é a artéria cerebral média, embora possa haver um atingimento similar do sistema vértebro-basilar<sup>2,5</sup>. Clinicamente encontramos mais frequentemente os AVC isquémicos de aparecimento súbito (mas, por vezes, com progressão subaguda em dias) com hemiparésia/afasia ou disartria, hipoestesia, alterações visuais ou confusão mental<sup>7</sup>. Mais raramente surgem casos de AVC lacunares<sup>5</sup>. Frequentemente surgem sinais/sintomas prodrómicos (semanas a meses antes) descritos como: cefaleias, síndrome vertiginosa, insónias, alterações psiquiátricas (labilidade emocional, alterações da

personalidade) e acidentes vasculares transitórios de repetição.

A sífilis meningovascular surge, geralmente, 6 a 7 anos após a sífilis primária embora frequentemente não se consiga história do cancro primário.

O diagnóstico laboratorial de sífilis e neurosífilis (Quadro 4 e 5) levanta algumas dificuldades porque actualmente não existem testes serológicos, ou quaisquer outros, específicos da doença. Relativamente ao soro o VDRL apresenta uma elevada % de falsos negativos nas formas tardias ( $\pm 25\%$ ) pelo que não deve ser utilizado nestes casos; no entanto qualquer dos testes específicos para o treponema (FTA-ABS; TPHA) apresenta uma boa sensibilidade (97-100%). Relativamente ao estudo do líquido, o VDRL é, actualmente, considerado o teste serológico de eleição apesar de também apresentar uma elevada taxa de falsos negativos (30-40%); isto significa que, o facto de ele não ser reactivo, não pode excluir o diagnóstico<sup>2,5</sup>. Quanto à existência de alterações citoquímicas (pleiocitose, hiperproteinorraquia), considerada por alguns autores como obrigatória na infecção activa<sup>5</sup> parece não se confirmar nas formas tardias constituindo, no entanto, o guia essencial para o controle da resposta terapêutica<sup>5,6,9</sup>. A existência de um perfil electroforético do LCR compatível (com perfil globulínico-IgG e bandas oligoclonais), na ausência de outra patologia que o justifique, é considerado por alguns autores, um importante elemento diagnóstico e de controle de evolução após terapêutica<sup>5</sup>.

Fica-se com a noção de que, actualmente, o diagnóstico exacto de neurosífilis é difícil pelo que, na dúvida, este deve ser considerado, de acordo com os critérios definidos atrás, e medicado como tal. Devemos, no entanto, permanecer com a ideia de que doentes de meia idade ou idade avançada que apresentem quadros de acidente vascular cerebral isquémico e critérios compatíveis com neurosífilis apresentam mais frequentemente, à autópsia, enfartes aterotrombóticos ou embólicos em vez de dados histológicos sugestivos de neurosífilis. Se ocorrerem AVCs de repetição, apesar da terapêutica adequada, deve ser considerada a possibilidade de doença vascular cerebral de origem não síflítica

Com os dados actualmente disponíveis é lícito considerar a presença de sífilis meningovascular no nosso doente e actuar como tal embora tendo em mente a subjectividade a nível de critérios e de dados actualmente disponíveis, na literatura, sobre este assunto.

No segundo caso existe uma associação de infecção a VIH com infecção a *Treponema pallidum*. O doente com infecção a VIH é um doente imunodeprimido, especialmente no que diz respeito à imunidade celular; daqui que os microrganismos que dependem essencialmente deste mecanismo de defesa causem, nestes doentes, infecções mais graves e com características particulares.

Como se verificou no nosso doente a primeira particula-

ridade observada foi uma alteração da história natural da doença, classicamente descrita; no nosso doente a progressão deu-se em cerca de 18 meses desde a fase de sífilis primária à fase de sífilis terciária. Outras particularidades ligadas a estes doentes é a invasão ainda mais precoce do S.N.C. Esta invasão, usualmente assintomática nos indivíduos seronegativos, frequentemente produz sintomas significativos com quadros de meningite aguda síflítica surgindo poucas semanas após o cancro primário<sup>10</sup>. Na sífilis terciária a forma meningovascular é a mais frequente mas surgem também, formas clínicas atípicas como formas parenquimatosas graves com necrose extensa do parênquima cerebral e/ou lesões da espinhal medula. No nosso doente o quadro de sífilis terciária traduziu-se também por uma forma actualmente rara como a goma síflítica.

As dificuldades no diagnóstico são ainda maiores do que acontece nos doentes seronegativos, por uma conjugação de vários factores<sup>10</sup>: frequência ainda maior de falsos negativos nos testes serológicos a nível do LCR; a presença de infecção VIH produz alterações citoquímicas no LCR o que retira o seu valor no diagnóstico da doença de SNC; a presença de infecção VIH pode também causar quadros clínicos idênticos aos de neurosífilis como demência, mielopatia e AVC.

Como se verificou no nosso doente, apesar de as serologias sanguíneas não deixarem quaisquer dúvidas, o diagnóstico de neurosífilis foi feito essencialmente, por dados imagiológicos e pela exclusão de outras patologias possíveis que se impunha dentro do contexto clínico e os dados de imagem. Não se puderam valorizar, de modo seguro, as alterações citoquímicas do LCR apesar do VDRL fracamente positivo.

Também nos casos de coinfeccção a VIH surgem cada vez mais descrições na literatura de falências terapêuticas da sífilis primária e secundária, com as doses convencionais de penicilina<sup>10</sup>. Não existem ainda indicadores absolutos quanto ao melhor esquema terapêutico das formas precoces da doença de modo a impedir, com segurança, a evolução da doença. Como se verificou, o nosso doente, apesar do tratamento adequado na fase latente não atingiu a cura.

Quanto aos quadros de neurosífilis parece não haver dúvida, pelo menos actualmente, de que o esquema de 12 a 24 milhões de unidades/dia de penicilina G deve ser dado por via endovenosa e durante 2 a 3 semanas. Mesmo assim, é de esperar a possibilidade de um comportamento atípico da evolução da sífilis terciária, com necessidade de vigilância da actividade da doença e admitindo-se a possibilidade de recurso a novos ciclos terapêuticos desde que clínica e serologicamente justificados<sup>5,10</sup>.

## Conclusão

Como se verificou pelos dados atrás apresentados o panorama actual da sífilis, como doença, nada tem a ver

com o que se passava antes do aparecimento da infecção pelo VIH. Basicamente temos:

1. o *doente seronegativo para o VIH*, em que se confirma a invasão precoce do SNC com evolução da doença frequentemente assintomática durante anos; só <10% dos doentes não tratados acabam por apresentar neurosífilis; ausência de consenso relativamente aos critérios de diagnóstico

2. o *doente seropositivo para o VIH*, cujo problema do diagnóstico, actuação terapêutica e vigilância põe-se com mais acuidade devido a vários factores: evolução rápida (meses) para formas tardias, aparecimento de formas clínicas raras ou atípicas, confirmação do diagnóstico ainda

mais difícil, tratamento com resultados inseguros até porque é neste grupo de doentes que a incidência da doença aumenta assustadoramente.

Como conclusão sugere-se a investigação da presença de sífilis com métodos serológicos treponémicos em todos os doentes VIH positivo. Uma vez detectada a doença por serologia positiva e mesmo que seja possível detectar a altura de aparecimento do cancro primário, deverá ser feita uma análise do LCR. Mesmo que os resultados desta não sejam conclusivos, pensamos ser lícito, face aos dados da literatura de que dispomos actualmente, considerar a hipótese de se fazer um curso de terapêutica endovenosa como se de neurosífilis se tratasse.

### Bibliografia

1. Edmund C. Tramont. Treponema (Syphilis) in Gerald L., M. Gordon Douglas, Jr, John E. Benhett. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3<sup>ed</sup>, Churchill Livingstone 1990; 2117 - 2132.
2. Maria Del Mar Sáes de Ocariz, Juan A. Nader, Oscar H. Del Brutto, José A. Santos Zambrano. Cerebrovascular Complications of Neurosyphilis: The Return of an Old Problem. Cerebrovasc Dis 1996; 6: 195 - 201.
3. John Watt. Syphilis. Neurological Infections, Editorial Team, W.B. Sanders, 1989:517 - 531.
4. Myrray, Drew, Kobayastti, Thompson. Treponema, Borrélia and Leptospira. Medical Microbiology, The C.V. Mosby Company 1990; 12: 231 - 238.
5. Isabel Santana, Silvia Lopes, Freire Gonçalves, Luis Cunha. Neurosífilis (revisão de 17 casos) Rev Port 1992; 1- 2: 49 -56.
6. Joseph R. Berger. Neurosyphilis.in Johnson,R.,Current Therepy in Neurologic Disease, (3),B.C.Decker Inc.,Toronto-Philadelphia 1987:143 - 147.
7. Edward W. Hook III. and Chrsitina M. Marra. Acquired Syphilis in Adults. New Eng J Med 1992; 16:1060 - 1069.
8. Christina Marra, Neurologic Manifestations of Syphilis and Lyme Disease. Current Opinion in Infectious Diseases 1990; 3: 603 - 607.
9. Gavin Hart MPH. Syphilis Test in Diagnosis and Therapeutic Decision Making. Ann Intern Med 1986; 104: 368 - 376.