

Perspectivas atuais da neurosífilis: bases patogênicas, diagnósticas e terapêuticas

Mauro Alexandre Caixeta¹, Paulo Vytor Cardoso Nobre¹, Kaique Lisboa Araújo², Guilherme Leite Cerqueira², Ana Carolina Maia Araújo², Lucas Rodrigues Pacífico Chagas², Marcelo Cantarelli Correia da Silva Filho³, José de Souza Vieira Neto³, Karina Araújo de Melo Tenorio de Souza³, Maria Luisa Vieira Cuyabano Leite³, José Flávio Anacleto Segundo³, Maria Alice Lima de Santana⁴, Ana Paula Barbosa Casado⁵.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A neurosífilis (NS) é uma manifestação grave e tardia da infecção pelo *Treponema pallidum*, a bactéria causadora da sífilis, que afeta o sistema nervoso central. Esta condição resulta da disseminação hematogênica do patógeno para o sistema nervoso, causando uma variedade de sintomas neurológicos. **Objetivo:** Avaliar a patogênese, o diagnóstico e o manejo da neurosífilis. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os aspectos patogênicos, diagnósticos e terapêuticos da neurosífilis, publicados entre 2014 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 28 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** O *T. pallidum* apresenta uma condição de evasão imunológica complexa. A patogênese da NS envolve complexas interações bioquímicas, incluindo a regulação do sistema de variação antigênica, desequilíbrios entre metaloproteinases. O diagnóstico inclui os testes VDRL e TPPA, contudo, há desafios associados aos testes. O manejo do quadro apresenta a penicilina G benzatina como primeira escolha, além disso, outros antibióticos podem ser utilizados, como a doxiciclina e a ceftriaxona. **Considerações:** A NS apresenta uma patogênese ampla e complexa, e inclui múltiplos mecanismos de evasão imunológicas associados. Devido à dificuldade da identificação direta do patógeno, o diagnóstico está associado à identificação de anticorpos. O manejo inclui a antibioticoterapia, sendo necessário a vigilância clínica cuidadosa e estratégias individualizadas para evitar possíveis reações adversas e garantir o melhor manejo possível desta condição complexa e multifacetada.

Palavras-chave: neurosífilis; patogênese; diagnóstico; tratamento.

Current perspectives on neurosyphilis: pathogenic, diagnostic and therapeutic bases

ABSTRACT

Introduction: Neurosyphilis (NS) is a serious and late manifestation of infection by *Treponema pallidum*, a bacterium that causes syphilis, which affects the central nervous system. This condition results from hematogenous spread of the pathogen to the nervous system, causing a variety of neurological symptoms. **Objective:** To evaluate the pathogenesis, diagnosis and management of neurosyphilis. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects of neurosyphilis, published between 2014 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 28 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** *T. pallidum* presents a condition of complex immune evasion. The pathogenesis of NS involves complex biochemical interactions, including regulation of the antigenic variation system, imbalances between metalloproteinases. Diagnosis includes VDRL and TPPA tests, however, there are challenges associated with the tests. The management of the condition presents benzathine penicillin G as the first choice, in addition, other antibiotics can be used, such as doxycycline and ceftriaxone. **Considerations:** NS has a broad and complex pathogenesis, and includes multiple associated immune evasion mechanisms. Due to the difficulty of directly identifying the pathogen, diagnosis is associated with the identification of antibodies. Management includes antibiotic therapy, requiring careful clinical surveillance and individualized strategies to avoid possible adverse reactions and ensure the best possible management of this complex and multifaceted condition.

Keywords: neurosyphilis; pathogenesis; diagnosis; treatment.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ²Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió, ³Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ⁴ Acadêmico de medicina pela Universidade Tiradentes. ⁵ Acadêmico de medicina pela Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão dos Guararapes.

Dados da publicação: Artigo recebido em 16 de Março e publicado em 06 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p428-439>

Autor correspondente: Mauro Alexandre Caixeta (mauro.caixeta@famed.ufal.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A neurosífilis (NS) é uma condição infecciosa neurológica resultante da invasão do sistema nervoso central (SNC) pela espiroqueta *Treponema pallidum*, responsável por afetar o SNC em qualquer fase da sífilis. De acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 7,1 milhões de novos casos e 22,3 milhões de indivíduos em escala global infectados por *T. pallidum* em 2020. A neurosífilis pode ser categorizada em estágios iniciais e tardios. As manifestações que não se alinham com os estágios convencionais são designadas como neurosífilis atípica. A neurosífilis precoce se subdivide em formas assintomáticas e sintomáticas. As manifestações sintomáticas compreendem a meningite sintomática, que tipicamente emerge dentro do primeiro ano de infecção, e a meningovascularite. Já a demência paralítica e a tabes dorsalis são manifestações da neurosífilis tardia. Indivíduos com neurosífilis em estágio inicial apresentam uma incidência mais elevada de acometimento ocular em comparação com aqueles em estágio avançado. A patologia dos microvasos cerebrais, uma das principais etiologias de disfunção cognitiva, manifesta-se de forma mais proeminente em pacientes em estágio tardio da patologia (Ropper, Landri *et al.*, 2019; Xiang *et al.*, 2021).

Apesar de não se compreender completamente a patogênese, certos elementos, como células endoteliais vasculares, sistemas bioquímicos, o sistema de variação antigênica e predisposição genética foram identificados como influências na neurosífilis. Contudo, diversas interrogações clínicas e pré-clínicas permanecem sem resolução devido às intrincadas nuances da prática clínica real (Pastuszczyk *et al.*, 2015; Deka *et al.*, 2023; Lithgow *et al.*, 2021).

Observa-se diversos fatores de risco associados, incluindo condições sociais e econômicas menos favoráveis das mulheres, sexo masculino e idade avançada (>45 anos) (Oware *et al.*, Fu *et al.*, 2023). Ademais, a constatação de que pacientes com coinfeção de sífilis e HIV apresentam maior propensão ao desenvolvimento de neurosífilis. Avaliando o viés fisiopatológico, o SNC é um ambiente imunologicamente mais protegido, devido à presença da barreira hematoencefálica (BHE). Contudo, a restrição do movimento de células imunológicas, aliado à diminuição das células T CD4 e às lesões meníngeas observadas em pacientes HIV positivos corroboram para o comprometimento da capacidade de defesa SNC, perante invasão do *Treponema pallidum* (Hobbs *et al.*, 2018). Pesquisas têm apontado, comparativamente com a população geral, um risco ampliado de neurosífilis em indivíduos

com carga viral elevada e uma relação de células T CD4+ menor que 350 células/ μ l. O aumento da carga viral do HIV contribui para que o patógeno desencadeie a apoptose de células T CD4+ e CD8(+). De fato, a interação sinérgica entre o HIV e o *Treponema pallidum* é complexa e ainda requer mais estudos sobre a temática. A terapia antirretroviral (TARV) pode atenuar esse quadro, mas permanece incerto se pacientes com sífilis e sem histórico de TARV devem ser submetidos à punção lombar. Contudo, é certo que a ausência de TARV ou tratamento para sífilis constitui um fator de risco importante para o desenvolvimento de neurosífilis. A terapia antirretroviral (TARV) pode atenuar esse quadro, mas permanece incerto se pacientes com sífilis e sem histórico de TARV devem ser submetidos à punção lombar. Contudo, é certo que a ausência de TARV ou tratamento para sífilis constitui um fator de risco importante para o desenvolvimento de neurosífilis (Rotman *et al.*, 2019; Yu *et al.*, Xia *et al.*, 2021).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a patogênese, o diagnóstico e o manejo da neurosífilis. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “neurosyphilis”, “pathogenesis”, “diagnosis” e “treatment”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2014 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a temática do atual estudo. Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2014 a 2024).

Após a fase inicial de busca, durante a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, os títulos e resumos dos estudos identificados foram minuciosamente avaliados para verificar sua pertinência em relação aos objetivos estabelecidos para a revisão. Posteriormente, uma análise criteriosa resultou na seleção de um total de 28 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

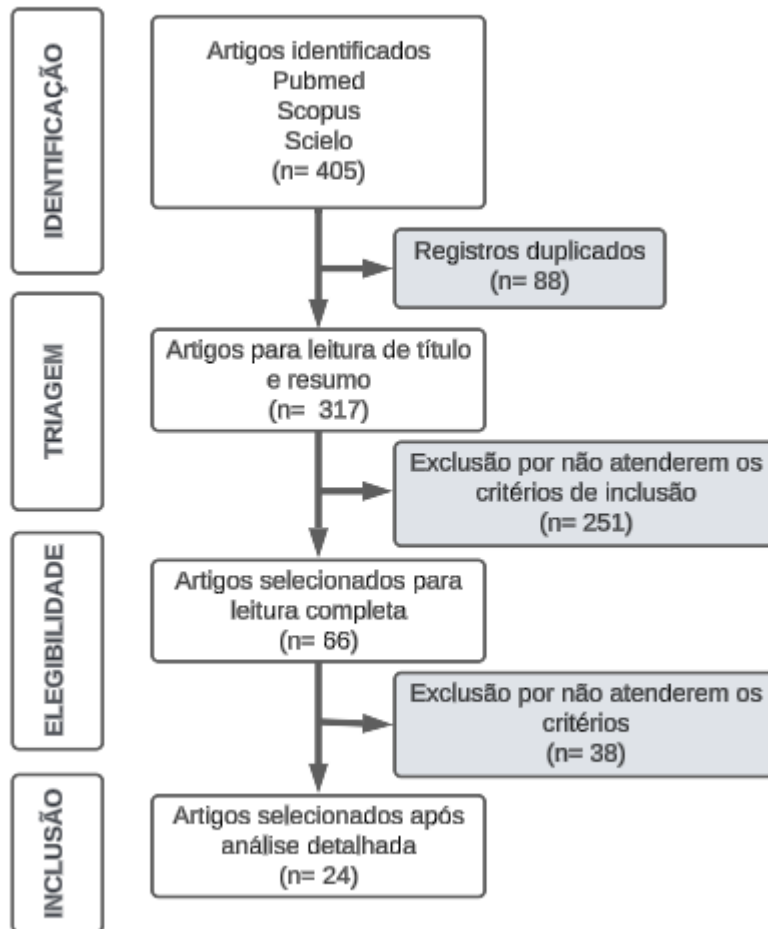


Figura 1: Fluxograma representando a metodologia científica utilizada (elaboração do autor)

RESULTADOS

O patógeno apresenta a capacidade de evadir do sistema imunológico e invadir ativamente o SNC. O equilíbrio entre a fagocitose e a evasão do *T. pallidum* é modulado pela produção de anticorpos opsonizantes, com TP0326 (BamA) e TP0751 (palilisina) sendo identificados como alvos opsonizantes. Ademais, o Tp47 pode ativar os inflamassomas NLRP2 em macrófagos por meio da via glicolítica dependente de PKM3, assim facilitando a infecção por *T. pallidum* (Luthra *et al.*, 2015; Zheng *et al.*, 2023). Observou proliferação grave de microglia no córtex cerebral em um relato de caso de NS (Sakai *et al.*, 2014). Além disso, o STREM2, um biomarcador de ativação microglial, apresenta patamares significativamente acima em indivíduos com NS. Bem como, o patógeno induz apoptose em microglia e suprime sua migração como estratégia para evitar a depuração (Hu *et al.*, 2023).

O *T. Pallidum* envolve o sistema bioquímico, o sistema de variação antigênica, e o desequilíbrio entre inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) e metaloproteinases de

matriz (MMPs). Bem como exerce múltiplos efeitos sobre as células endoteliais vasculares, principalmente associados à sua penetração no SNC, podendo aderir diretamente às células endoteliais microvasculares (Xie *et al.*, 2022). Ambas as vias de junção intercelular e os mecanismos de endocitose mediados por rafts lipídicos para transpor as barreiras endoteliais foram visualizados no quadro, contudo, sem comprometer a integridade da barreira (Lithgow *et al.*, 2021). Adicionalmente, é identificado índices elevados de interleucina 10 em indivíduos afetados pela NS, comparativamente ao grupo controle. Os genótipos SNP 1082 GG e 592 CC do promotor IL10 foram notoriamente mais prevalentes entre indivíduos com neurosífilis em comparação com o grupo não afetado (Pastuszczak *et al.*, 2015).

As ferramentas laboratoriais são essenciais para o diagnóstico da NS. Devido à escassa presença de patógenos no LCR, a identificação direta do agente infeccioso, por meio de métodos como a microscopia de campo escuro, e a reação em cadeia da polimerase (PCR) mostra-se pouco sensível, frequentemente oferecendo escassa ou nenhuma contribuição significativa para o diagnóstico da NS (Vanhaecke *et al.*, 2023).

Especialmente na NS, a falta de precisão nos exames tradicionais apresenta desafios no processo diagnóstico. Globalmente, o padrão diagnóstico para a NS em estágio ativo compreende a detecção de uma reatividade no teste VDRL no LCR, concomitantemente à uma contagem leucocitária maior que 5 células / μ l e uma concentração aumentada de proteína no LCR, com valores maiores que 40 mg / dL. Em fases tardias da patologias, a especificidade do VDRL é significativamente elevada, porém, a sensibilidade apresenta ampla variabilidade, cerca de 30 a 85,7% (Guarner *et al.*, 2015). No entanto, a negatização no teste VDRL no LCR não descarta a possibilidade de neurosífilis, especialmente dependendo do estágio da doença. Por outro lado, a sensibilidade de um índice positivo no teste de hemaglutinação para sífilis (TPPA) no LCR/soro é consideravelmente elevada em contraste. Assim como após o controle do quadro, com a eliminação do patógeno, o TPPA pode continuar alterado (Marra *et al.*, 2017).

Preferencialmente, dentre as opções terapêuticas da NS, a penicilina G cristalina aquosa administrada por via intravenosa é amplamente escolhida globalmente como fármaco de primeira linha, além disso, é apresentado o benefício de nenhum caso relatado de resistência do *T. pallidum* ao antibiótico. Para pacientes alérgicos à penicilina, a doxiciclina é considerada uma terapia possível, visto a eficácia em penetrar a barreira hematoencefálica. Além disso, outros medicamentos, como a ceftriaxona, eritromicina, cloranfenicol e

tetraciclina, também são utilizados no manejo do quadro, no entanto, foram associados a efeitos adversos como disbiose intestinal, com uso da eritromicina, e anemia aplásica, com uso do cloranfenicol (Peermohamed *et al.*, 2020; Girometti *et al.*, 2021). Além disso, a administração simultânea de probenecida pode ser empregada no manejo da doença, já que demonstrou-se que a combinação de amoxicilina com probenecida pode aumentar os níveis do antibiótico no LCR (Janier *et al.*, 2021).

Salienta-se um importante fator que pode surgir no manejo do quadro, dentre as primeiras 24 horas e principalmente em pacientes com sífilis precoce, pois fármacos normalmente prescritos, como penicilina, claritromicina, azitromicina, eritromicina, tetraciclina e levofloxacina, podem desencadear a reação de Jarisch-Herxheimer. A JHR apresenta alguns sintomas, como febre, mialgias, cefaleia, calafrios, erupções cutâneas. Observa-se uma maior severidade proporcional à carga bacteriana. Assim como, pacientes vivendo com HIV, principalmente com quadro associado de encefalite, podem apresentar a JHR de forma mais severa. Para o quadro podem ser utilizadas na prevenção da JHR, como corticosteroides, anticorpos anti-TNF- α e paracetamol (Butler *et al.*, 2017; Kapila *et al.*, 2021; Spelber *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neurosífilis (NS) é uma condição complexa que envolve uma interação sofisticada entre o agente *Treponema pallidum* e o SNC. O patógeno demonstra habilidades de evasão do sistema imunológico, facilitadas pela modulação do equilíbrio entre fagocitose e evasão do hospedeiro, além da ativação de inflamassomas e apoptose em microglia. A patogênese da NS envolve complexas interações bioquímicas, incluindo a regulação do sistema de variação antigênica, desequilíbrios entre inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) e metaloproteinases de matriz (MMPs), bem como efeitos diretos sobre as células endoteliais vasculares.

O diagnóstico preciso da NS é desafiador, devido à escassa presença de patógenos no LCR. Embora o teste VDRL seja um padrão diagnóstico, sua sensibilidade varia amplamente, e a negatificação não exclui a possibilidade de NS. O TPPA demonstra maior sensibilidade, sendo útil especialmente após o controle do quadro.

A terapia com penicilina G cristalina aquosa por via intravenosa é a escolha principal de tratamento devido à sua eficácia comprovada e ausência de resistência relatada.



Alternativas como doxiciclina e outros antibióticos são consideradas para pacientes alérgicos à penicilina, embora outras opções apresentem efeitos adversos que precisam ser considerados. Além disso, salienta-se a possibilidade da reação de Jarisch-Herxheimer nas primeiras 24 horas de manejo.

REFERÊNCIAS

Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, Alcaraz I, Manda V, Molina JM, et al.. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1441–7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30857-4

Butler T. The jarisch-herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96:46–52. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0434

Deka RK, Liu WZ, Norgard MV, Brautigam CA. Biophysical and biochemical characterization of Tp0037, a D-lactate dehydrogenase, supports an acetogenic energy conservation pathway in *Treponema pallidum*. *mBio*. 2020;11:20. DOI: 10.1128/mBio.02249-20

Fu Y, Yang L, Du J, Khan R, Liu D. Estabelecimento de modelo de pontuação de risco de neurosífilis HIV negativo com base em regressão logística . *Eur J Med Res*. 2023;28:200. DOI: 10.1186/s40001-023-01177-5

Girometti N, Junejo M, Nugent D, McOwan A, Whitlock G. Clinical and serological outcomes in patients treated with oral doxycycline for early neurosyphilis. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:1916–9. DOI: 10.1093/jac/dkab100

Guarner J, Jost H, Pillay A, et al. Evaluation of treponemal serum tests performed on cerebrospinal fluid for diagnosis of neurosyphilis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015;143:479–484.

Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH, Lawrence D. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol*. 2018;18:211–8. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001754



Hu YT, Wu KX, Wang XT, Zhao YY, Jiang XY, Liu D, et al.. Treponema pallidum promoted microglia apoptosis and prevented itself from clearing by human microglia via blocking autophagic flux. PLoS Pathog. 2023;19:e1011594. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011594

Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:574–88. DOI: 10.1111/jdv.16946

Kapila R, Schwartz R. Neurosyphilis and the jarisch-herxheimer reaction: a therapy concern with HIV disease. Dermatol Ther. 2021;34:e14839. DOI: 10.1111/dth.14839

Landry T, Smyczek P, Cooper R, Gratrix J, Bertholet L, Read R, Romanowski B, Singh AE. Retrospective review of tertiary and neurosyphilis cases in Alberta, 1973-2017. BMJ Open. 2019 Jun 22;9(6):e025995. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025995

Lithgow KV, Tsao E, Schovanek E, Gomez A, Swayne LA, Cameron CE. Treponema pallidum disrupts ve-cadherin intercellular junctions and traverses endothelial barriers using a cholesterol-dependent mechanism. Front Microbiol. 2021;12:691731. DOI: 10.3389/fmicb.2021.691731

Luthra A, Anand A, Hawley KL, LeDoyt M, La Vake CJ, Caimano MJ, et al.. A homology model reveals novel structural features and an immunodominant surface loop/opsonic target in the Treponema pallidum bama ortholog Tp_0326. J Bacteriol. 2015;197:1906–20. DOI: 10.1128/JB.00086-15

Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, et al. Cerebrospinal fluid Treponema pallidum particle agglutination assay for Neurosyphilis diagnosis. Journal of Clinical Microbiology. 2017;55:1865–1870.

Marra CM. Neurosífilis. Continuum (Minneapolis, Minn). 2015;21(6 Doenças Neuroinfecciosas):1714–1728.



Oware K, Adiema L, Rono B, Violette LR, McClelland RS, Donnell D, et al.. Characteristics of Kenyan women using Hiv prep enrolled in a randomized trial on doxycycline postexposure prophylaxis for sexually transmitted infection prevention. *BMC Womens Health*. 2023;23:296. DOI: 10.1186/s12905-023-02413-0

Pastuszczak M, Jakiela B, Jaworek AK, Wypasek E, Zeman J, Wojas-Pelc A. Association of interleukin-10 promoter polymorphisms with neurosyphilis. *Hum Immunol*. 2015;76:469–72. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.06.010

Peermohamed S, Kogilwaimath S, Sanche S. Neurosyphilis. *CMAJ*. 2020;192:E844. DOI: 10.1503/cmaj.200189

Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381:1358–63. DOI: 10.1056/NEJMra1906228

Rotman L, Luo X, Thompson A, Mackesy-Amiti ME, Young LR, Young JD. Risk of neurosyphilis in HIV-infected persons with syphilis lacking signs or symptoms of central nervous system infection. *HIV Med*. 2019;20:27–32. DOI: 10.1111/hiv.12677

Sakai K, Fukuda T, Iwadate K, Maruyama-Maebashi K, Asakura K, Ozawa M, et al.. A fatal fall associated with undiagnosed parenchymatous neurosyphilis. *Am J Forensic Med Pathol*. 2014;35:4–7. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000068

Spelber D, Lahijani S. Neurosyphilis presenting as mania and psychosis after incidental treatment with cephalexin: a case report and literature review of jarisch-herxheimer reactions. *Psychosomatics*. 2020;61:177–80. DOI: 10.1016/j.psym.2019.06.001

Vanhaecke C, Grange P, Benhaddou N, et al. Características clínicas e biológicas de 40 pacientes com Neurosífilis e avaliação da reação em cadeia da polimerase aninhada do *Treponema pallidum* em amostras de líquido cefalorraquidiano. *Doenças Infecciosas Clínicas*. 2016;63:1180–1186.



Xia W, Zhao J, Su B, Jiao Y, Weng W, Zhang M, et al.. Syphilitic infection impairs immunity by inducing both apoptosis and pyroptosis of Cd4(+) and Cd8(+) T lymphocytes. *Innate Immun.* 2021;27:99–106. DOI: 10.1177/1753425920952840

Xiang L, Zhang T, Zhang B, Zhang C, Hou S, Yue W. The associations of increased cerebral small vessel disease with cognitive impairment in neurosyphilis presenting with ischemic stroke. *Brain Behav.* 2021;11:e02187. DOI: 10.1002/brb3.2187

Xie B, Zhao T, Zhao S, Zhou J, Zhao F. Possible effects of *Treponema pallidum* infection on human vascular endothelial cells. *J Clin Lab Anal.* 2022;36:e24318. DOI: 10.1002/jcla.24318

Yu J, Shi J, Wan H, Li J, Shao Y, Ye J, et al.. clinical characteristics, diagnosis, and predictors of neurosyphilis patients with human immunodeficiency virus co-infection: a retrospective study at infectious diseases hospitals in two cities of China. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e27430. DOI: 10.1097/MD.00000000000027430

Zheng XQ Li Z, Meng QQ Li W, Li QL, Xie L, et al.. *Treponema pallidum* recombinant protein Tp47 activates nod-like receptor family protein 3 inflammasomes in macrophages via glycolysis. *Int Immunopharmacol.* 2023;126:111204. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111204