

El FTA-ABS en el diagnóstico de Neurosífilis en la Práctica Neurológica: Prevalencia de la Neuropatía Periférica.

JUAN R. SANTONI MENDOZA

Médico neurólogo, Centro de Rehabilitación de Santo Domingo y Centro Médico Universidad Central del Este (UCE), Santo Domingo, República Dominicana.

CARLOS J. SANTONI WILLIAMS.

Médico neurólogo y neurofisiólogo, Centro de Rehabilitación de Santo Domingo y Centro Médico Universidad Central del Este (UCE), Santo Domingo, República Dominicana.

Correspondencia a: jrsantonim@gmail.com

Resumen. La neurosífilis tardía es rareza etiológica, con incremento actual de polineuropatía contrario a las formas demenciales/tabéticas de la neurología clásica; quizás por patología reactiva inmune más que celular y citokinas como citamos en otras neuropatías. Realizamos un estudio prospectivo, epidemiológico y clínico de la distribución neurológica síndrómica del FTA/ABS reactivo en 3,166 pacientes nuevos (UCE/Rehabilitación 2005-2011). Resultados: Encontramos 55 casos reactivos en 33 hombres, 22 mujeres; edades de 25-87 años; 60; (caucásicos 32, mixtos 17, afrodominicanos 6). Los síntomas principales fueron debilidad, vértigos y parestesias. La afectación clínica más frecuente fue mononeuritis múltiple en 39. Síndrome piramidal sugerente de paraplejía espástica en 25; 8 mielitis transversas; 2 tabes dorsal. Encontramos 11 parkinsonianos, 9 demenciales, 8 cerebelosos, 4 distónicos; y 2 epilépticos. Salvo 14 que admitieron haberse "enterado" del diagnóstico de sífilis, 3 teniendo chancros, todos negaron haber padecido sífilis. Tratamiento: 52 dicloxacilínico; penicilínico 2; tobramicínico 1. Prednisona a 29 previniendo el Herxheimer. **Palabras claves:** Patología reactiva inmune, citokinas.

The FTA-ABS in the diagnosis of neurosyphilis in neurological practice: Prevalence of peripheral neuropathy.

Abstract. Late neurosyphilis is rare etiological current increase polyneuropathy with anti-dementia forms of classical neurology, condition perhaps more reactive immune cells and cytokines as quoted in other neuropathies. A prospective, epidemiological and clinical neurologic syndromic distribution of FTA / ABS reactive in 3.166 new patients (UCE / Rehabilitation 2005-2011). Results: We found 55 cases reactive in 33 men, 22 women, ages 25-87 years; 60; (Caucasians 32, mixed 17, afro-dominicans 6). The main symptoms were weakness, dizziness and paresthesia. The most frequent clinical involvement in 39 mononeuritis multiplex. Pyramidal syndrome suggestive of spastic paraplegia in 25, 8 transverse myelitis, 2 tabes dorsalis. We found 11 parkinsonian dementia 9, cerebellar 8, dystonic 4 and 2 epileptics. Except 14 who admitted having "heard" the diagnosis of syphilis, chancroid 3, all denied having had syphilis. Treatment: 52 dicloxacilínico; penicillin 2; tobramicínico 1. Prednisone at 29 preventing Herxheimer's. **Keywords:** Reactive immune pathology, Cytokines.

INTRODUCCIÓN

El examen Fluorescent-Treponemal antibody absorbed (FTA-ABS) es la modificación actualmente empleada en la cual los sueros de pruebas son previamente absorbidos para eliminar anticuerpos de grupo, y así la prueba se hace relativamente específica.¹ La prueba del FTA-ABS (FTA) es compleja, lleva tiempo, por ende no se recomienda para estudios amplios, sino para la confirmación de pruebas no treponémicas positivas y para el diagnóstico de estadios tardíos de la sífilis, sabiendo que el VDRL prácticamente se ha negativizado en los casos crónicos tardíos.

En esta investigación la indicación ha dependido mucho de nuestro instinto. Por ejemplo si aun siendo un compañero de estudios, había resultado ser un gran seductor de mujeres (caso 14); o si el paciente es o había sido militar (caso 17), o si en los antecedentes sociales, como el caso típico de una joven extranjera que vive sola en la localidad de Boca Chica (caso 29); según la tendencia sexual como en el caso 9. Aparte de estas consideraciones, hemos preferido el FTA

cuando investigamos un paciente generalmente con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con procesos que incluyan pérdida de memoria o psicosis tardías, y quizás con dificultades en la marcha o en la estabilidad que obliguen a descartar la paraplejía espástica progresiva o la tabes dorsal.²

Hace años, en nuestra formación en neurología en el Reino Unido, leíamos a Lord Brain, quien consideraba que la neuro-sífilis consistía principalmente de procesos demenciales tipo parálisis general progresiva, de ataxias como la tabes dorsal, o infecciones meningovasculares.³ Sin embargo desde nuestro retorno en el 1965, comenzamos a notar etiología sífilítica en la enfermedad de Parkinson; publicando o mencionando esta tendencia al final de los años 70.^{4,5} Hacia el final de los noventa cuando comenzamos a notar la sífilis como comorbilidad en muchísimos casos de gamopatías E con polineuritis,⁶ decidimos investigarla con el FTA, en todos los casos en los que se involucrara el sistema nervioso periférico.

El objetivo de esta comunicación no es una demostración estadística precisa como estamos acostumbrados en publicaciones previas, con la indicación del FTA por ejemplo en todos los casos, y la utilización de casos controles etc., sino más bien, su prevalencia estadística y el manejo social concerniente a la indicación y de la información que le debemos dar al paciente al resultar reactiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos revisado los FTA de todos los expedientes de los pacientes nuevos examinados entre el 2005 y el 2011; 2,454 de nuestra consulta privada, y de 708 pacientes de un Centro Nacional de Salud, para un total de **3,162** casos. El examen neurológico ha sido el tradicional que enseñamos en nuestra cátedra de la Univesidad Autónoma de Santo Domingo (UASD), con especial atención a los nervios periféricos utilizando el atlas del Medical Research Council que ayuda en la investigación de los daños de los nervios periféricos individualmente.⁷ Se incluyeron estudios de velocidad de conducción nerviosa y electromiogramas (EMG) en todas las neuropatías clínicas, así como en las miopatías. Como se informa en la introducción, se indicó el FTA instintivamente, pero también en cualquier caso que el paciente haya admitido haber padecido enfermedad venérea, o de haberse informado reactividad del VDRL y muy especialmente con el del hallazgo de hiperreflexia, espasticidad o signos de Hoffmann y/o Babinski en el examen neurológico. El estudio analítico fue llevado a cabo en laboratorios Nacionales.

Para descartar las comorbilidades más frecuentes se analizaron los niveles de glucemia,⁸ los anticuerpos al *Helicobacter pylori*,⁹ la inmunoglobulina E (IgE),¹⁰ el TSH, la vitamina B12, el PSA (o el CEA), la uricemia, el ácido fólico y el perfil metabólico del hierro.¹¹ En todos los casos de enfermedad central cerebral o de la médula y de las raíces hicimos estudios de Resonancia Magnética o de Tomografía Axial Computada, revisándose los electroencefalogramas de casos epilépticos.

RESULTADO

El FTA se encontró reactivo en 55 casos constituyéndose en una muestra de 33 hombres y 22 mujeres de entre 25 y 87 años con un promedio de edad de 60 años. La duración promedio de los síntomas fue de 24 meses. Hubo 32 sujetos de raza caucásica, 17 mezclados y 6 afro-dominicanos. Veintisiete pacientes eran de nivel socio-económico elevado, 21 de clase media y 7 de escasos recursos económicos. Observamos que casi todos mostraron sorpresa del diagnóstico del FTA negando usualmente haber padecido tal enfermedad. La admisión espontánea de haber padecido chancro fue prácticamente nula: por ejemplo una mujer de 38 años a quien se le había presentado una lesión abierta en región inguinal derecha, y sin embargo seguía negando enfermedad venérea. Indudablemente que esta actitud no fue inusual pues solo otros 2 pacientes, admitieron en la anamnesis, haber padecido de chancro; así como tampoco en sus cónyuges, compañeros o novios. Sí admitieron haber tenido un diagnóstico clínico de sífilis 14 sujetos.

En la tabla 1 pueden verse los síntomas iniciales más frecuentes que

fueron: la debilidad de miembros seguido por el vértigo, el dolor, y las parestesias; el temblor fue un síntoma también frecuente pero solo algunos admitieron alteración de la memoria, de la visión, y la audición. Notamos escasos pacientes con dificultad en la marcha, es decir con ataxia, y mucho menos aún con psicosis. En el examen neurológico notamos 7 miosis, y 9 pruebas de Romberg positivas.

TABLA 1
Relación sintomatología de pacientes con FTA-ABS reactivo

Síntomas	No. de Pacientes
Debilidad	18
Vértigo	17
Dolor	17
Parestesia	16
Temblor	14
Memoria	9
Cefalea	9
Visual	9
Auditivo	7
Marcha	7
Trauma	3
Chancro	3
Psicosis	2

Teniendo en cuenta la ayuda anatómica de los exámenes de Resonancia Magnética y de Tomografía Axial computada pudimos descartar procesos expansivos y parasitarios. Los diagnósticos en la tabla 2, mostraron con considerable frecuencia la afectación al mismo tiempo de varios segmentos del sistema nervioso. Por eso hemos clasificado los diagnósticos más bien en síndromes. El sistema nervioso periférico fue el más alterado correspondiendo a 30 polineuropatías, que con otros 9 casos de mononeuritis múltiple, sumaron 39 casos. Dichos casos fueron confirmados por neuroconducción (o de RM en las radiculopatías). A la neuropatía periférica le siguen los síndromes de alteración de las vías motoras y sensoriales en 27, distribuidas en síntomas piramidales en 25 (incluyendo 6 con paraplejia espástica progresiva), y síndromes de la columna posteriores sugerentes de tabes (quizás degeneración combinada subaguda) en 2. Fueron detectados con FTA 11 enfermos de Parkinson confirmándose cuadros demenciales en solo 9 casos, mientras que se diagnosticaron 10 secuelas de accidente cerebro vascular y 2 epilepsias. Quizás resulte sorprendente que identificáramos 8 pacientes con signos cerebelosos y otros 4 con distonias. Finalmente unos 8 pacientes sufrieron una Mielitis transtranversaria.

TABLA 2
Frecuencia de Síndromes neurológicos

Localización	Síndromes	No. Pacientes	Total
Sistema nervioso periférico	Polineuritis	30	39
	Mononeuritis	9	
Vías medulares	Piramidal	25	27
	Sensibilidad propioceptiva/ Tabes*	2	
Extra-piramidal	Parkinson	11	22
	Distonía	4	
	Cerebelo	8	
Central cerebral	ACV*	10	21
	Demencia	9	
	Epilepsia	2	
Médula	Mielitis transversa	8	8

* Tabes léase: sensibilidades vibratoria y posicional.
* Accidente cerebro vascular

Las comorbilidades frecuentes fueron: déficit de vitamina B12 en 14 casos (aunque solo 4 tenían déficit del ácido fólico); evidencia de *Helicobacter pylori* en 15 casos; de enfermedad colágena en 6 y 5 de diabetes mellitus. Se confirmaron 9 casos de hipertensión arterial, 5 de HTLV-I, más 4 casos de paraneoplasia prostrática. Sorprendió que si bien 11 casos tenían niveles elevados de IgE, solo 3 confesaron tener asma. Se vio 1 solo caso de Unverricht y 2 facomatosis.

Todos los pacientes fueron tratados con Doxiciclina 200 mg durante 20 a 30 días V.O., excepto el caso 26 con Tobramicina y dos casos más con penicilina. Administramos dosis bajas de prednisona diarios de 10 mg a 29 casos para evitar la reacción de Herxheimer, contraindicando la prednisona en diabéticos, hipertensos, y con *H. pylori*. Se recogieron 9 reversiones del examen de FTA- ABS.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La primera conclusión es de la rareza de la sífilis como causa de enfermedad neurológica; con solo 55 casos en 6 años.

Aunque ya habíamos reportado una elevada aparición del FTA en la enfermedad de Parkinson, nos interesa enfatizar que en la actualidad el mayor número de reactividades ocurren en neuropatías periféricas aun entendiendo que la experiencia actual es limitada y que nuestros datos quizás no tengan gran significado epidemiológico. Sin

embargo esta variación contrasta con lo esperado históricamente; con las demencias que acontecían en la parálisis general progresiva o las ataxias de la tabes dorsal, aparte de la Sífilis meningovascular que mencionaba Lord Brain.

Esta predilección actual por el sistema nervioso periférico (SNP), se explica por la vulnerabilidad inmunológica de las fibras de menor diámetro, mielínicas y amielínicas, que sirven para la sensibilidad dolorosa y térmica, y cuyas lesiones son causantes del énfasis sensorial que revelan los signos de guantes y medias. Consideramos que en la era anterior a los antibióticos modernos, la presencia o "carga celular" del treponema era exagerada ocurriendo la invasión parenquimatosa al cerebro y a las columnas posteriores. En cambio en la actualidad, la presencia del treponema es menor debido al frecuente uso, a veces indebido de antibióticos. Ahora, en vez de la invasión al parénquima cerebral o medular, se desarrolla de una reacción inmunológica, que afecta a las fibras mencionadas, sus cubiertas schwannianas y también las estructuras vasculares o endoteliales. Además hemos encontrado en la literatura, que en la sífilis crónica se producen también excesos de citocinas similares a las que hemos atribuido un papel patológico en nuestros trabajos más recientes sobre el sistema nervioso periférico.^{6, 9, 10 y 11} En el 1999 Arroll y colaboradores habían citado que el *T. pallidum* inducía la expresión de la interleukina-2 (IL-2) y del gamma interferón.¹² Años después Liu describió la producción de citocinas pro-inflamatorias, incluyendo la TNF-, IL-1and, IL-6, en una línea de células monocíticas THP-1 humanas.¹³ Babolin y otros¹⁴ encontraron a la miniferitina TpF1, producida por el treponema, promoviendo la producción del TGF-. Esta TpF1 estimula los monocitos para liberar IL-10 y el TGF-, que son las citocinas claves para generar la diferenciación de las células Treg. Insistimos que las neuropatías son leves, crónicas, de carácter sensorial.

En cuanto al aspecto social creemos en la conveniencia de indicar el FTA en pacientes con VIH y con enfermedad neurológica crónica, cuando ya el VDRL resultaría negativo. A cada persona a quien se le va a investigar con esta prueba se le advierte, de su origen y de su obligación de tratamiento de ser reactiva. Se debe hacer una explicación de lo prolongado que es el período entre la infección inicial y la enfermedad actual. Sin llegar a usar la palabra chancre nosotros recalamos que el síndrome es por una infección venérea de gran antigüedad, que ocurrió hace unos 20 a 30 años, y que en su fase actual la sífilis ya no es transmisible por el contacto sexual. Se debe también informar que esta prueba no se negativiza fácilmente. El tratamiento de nuestros pacientes con sífilis crónica con doxiciclina de 100mg V.O., en vez de penicilina, se debe a la alergia tardía usual de la penicilina y la conveniencia epidemiológica y científica de usar las mismas pausas terapéuticas.

El tratamiento de las comorbilidades por ejemplo los niveles elevados de IgE, el *Helicobacter pylori* y el déficit de B12, etc. aumentan la posibilidad del éxito de nuestra intervención en particular aboliendo parestesias molestas y quizás dolorosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deacon WE, Nicas JB. Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS): test for syphilis. JAMA (1966); 198:624-8.
2. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. Relación entre las etiologías de la paroplejía espástica y sus complicaciones neuropáticas o extrapiramidales. Ciencias Neurológicas (1993); 4: 11.
3. Brain, Sir Russel. Diseases of the Nervous System. Oxford University Press. London (1960); p. 414.

4. Santoni Mendoza J. Sífilis del Sistema Nervioso. En Bogaert Díaz H. (ed) Manual de Dermatología. C.V Mosby Co, St. Louis-México. (1979); p. 176-177
5. Santoni, JR Visión actual de la neurosífilis. III Congreso Dominicano de Dermatología, Santo Domingo. Sep. (1977).
6. Santoni JR, Santoni-Williams CJ Características Clínicas y Neurofisiológicas de la Gamopatia E Polineurítica. REV NEUROL ARG, (2000); 25::75-85

7. Medical Research Council. No 7. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Her Majesty's Stationary Office, London. (1960); pp 1-49.
8. Neuropathy: iatrogenic and immune related. In Kameyama M, Santoso-Wibowo B, Eds Peripheral Neuropathy, Prof. Graduate Services, Tokyo(1988); pp12-20.
9. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. *Helicobacter pylori* associated to neuropathy accompanied by new daily persistent headaches and vertigo. Abstracts of XVIII World Congress of Neurology, Sydney, Australia. Journal of the Neurological Sciences (2005); 238:S194.

10. Santoni Juan R, Santoni-Williams Carlos J. Clinical characteristics and comorbidity in 72 cases of peripheral nerve disease associated to increased IgE. *Revista del Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología* (2008);5-1:43-44.

11. Santoni Mendoza JR, Santoni Williams CJ. Mononeuritis múltiple asociada a trastornos del perfil metabólico del hierro: características clínicas. *Cuadernos Neurológicos de Cedimat* (2012); (en prensa).

12. Arroll TW, Centurion-Lara A, Lukehart SA, Van Voorhis WC. T-Cell Responses to *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* antigens during the course of infection. *Infect Immun* (1999); 67: 4757-4763.

13. Liu SQ, Wang SP, Wu YM, . Santoni JR Etiology of peripheral Zhao F, Zeng TB, Zhang YJ, Zhang QG, Gao DM. Production of proinflammatory cytokines in the human THP-1 monocyte cell line following induction by Tp0751, a recombinant protein of

Treponema pallidum *SCIENCE CHINA Life Sciences*(2010); 53: 229-233.

14. Babolin C, Amedei A, Ozolinš D, Žilevica A, D'Elcios MM, de Bernard MTpF1 from *Treponema pallidum* Activates Inflammasome and Promotes the Development of Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*. (2011); 187:1377-1384.