

RAPORT DE CAZURI CLINICE DE NEUROSIFILIS: ASPECTE NEUROLOGICE ȘI PSIHIATRICE ALE MARELUI IMITATOR

Rotari M.¹, Bețiu M.¹, Gogu V.¹, Proca O.², Caisâm T.¹

¹ Catedra de dermatovenerologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, mun. Chișinău, Republica Moldova

² Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile, mun. Chișinău, Republica Moldova

Introducere

Neurosifilisul (NS) este o complicație a infecției sifilitice, în care afectarea sistemului nervos central poate avea manifestări clinice variate – de la tulburări comportamentale și declin cognitiv până la pareză și moarte. Netratat, NS poate duce la sechele ireversibile și exitus, iar precocitatea inițierii tratamentului specific influențează direct asupra prognosticului bolii. Sifilisul este cauzat de *Treponema pallidum*, bacterie din clasa spirochetelor, care pătrunde în organism, mai frecvent, la nivelul mucoaselor și diseminează sistemic pe cale hematogenă și limfatică [1].

Fără tratament specific, boala poate decurge în trei stadii: primar, secundar și terțiar, care alternează cu perioade asimptomatice, variabile după durată. Invazia sistemului nervos central cu *T. pallidum* are loc în primele zile de la infectare [2, 3], astfel că NS, care poate fi eronat perceput ca o complicație sifilitică tardivă, poate apărea în oricare din cele trei stadii ale maladiei.

Dezvoltarea NS depinde de interacțiunea complexă dintre invazia bacteriană a sistemului nervos și capacitatea sistemului imun de eliminare a agentului patogen [4]. Se cunosc cinci forme de NS: trei forme precoce – asimptomatică, meningeală și meningovasculară; și două forme tardive – pareză generală (cu afectarea encefalului) și *tabes dorsalis* (cu afectarea măduvei spinării) [3]. Primele trei forme se referă la NS precoce, iar ultimele două forme se referă la NS tardiv. De asemenea, NS tardiv poate imita diferite afecțiuni psihiatrice – depresie, manie, psihoză, halucinații, stări euforice, demență și tulburări schizofrenice [5].

Diagnosticul de NS se stabilește pe baza manifestărilor clinice neurologice și a schimbărilor din lichidul cefalorahidian (LCR). Așa cum nu există un standard de aur în diagnosticul NS și nu este stabilit un consens în ceea ce privește criteriile de diagnostic [4], este necesară o corelare particulară cu simptomele clinice, modificările LCR și serologice, ceea ce poate fi o provocare pentru medicii dermatovenerologi, neurologi și psihiatri.

Se prezintă trei cazuri clinice de NS la pacienți de sex masculin, cu manifestări neurologice și psihiatrice, care s-au dezvoltat într-o perioadă relativ scurtă, de 1-2 ani.

Scopul lucrării constă în evaluarea particularităților clinice și de conduită a neurosifilisului la adulți.

Materiale și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv pe o serie de cazuri de neurosifilis.

Studiu de caz

Primul caz. În anul 2024, un bărbat în vârstă de 42 de ani, care și-a pierdut cunoștința într-un loc public și prezenta tulburări de vorbire, a fost transportat la spital cu suspiciunea de accident vascular cerebral (AVC), care însă nu a fost confirmată. Fiind depistat RPR (Rapid Plasma Reagin Test) pozitiv, pacientul a fost îndreptat la Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile din mun. Chișinău, Republica Moldova. La momentul spitalizării, pacientul prezenta lentoare în vorbire, confuzie, dezorientare în spațiu și dificultăți de a răspunde la întrebări despre sine și trecutul său, fără semne neurologice evidente. La examenul neurologic s-au constatat pupile isocore, reflexe directe și indirecte bilateral pozitive, fără deficite motorii sau senzitive, semne meningiene negative. Testul cognitiv MoCA a fost de 9/30 puncte, indicând o afectare cognitivă semnificativă, corespunzătoare demenței. Demența primară a fost exclusă din cauza vârstei tinere și dezvoltării rapide a simptomelor (sora pacientului a raportat instalarea dereglărilor cognitive în decursul ultimului an).

Diagnosticul de accident vascular cerebral acut a fost, de asemenea, exclus, deoarece tomografia computerizată a craniului nu a relevat focare patologice, dar au fost observate depozite punctate ateromatice

în regiunea sifoanelor carotide bilateral. Luând în considerare semnele clinice și pozitivitatea RPR, s-a efectuat analiza LCR, care a arătat: VDRL pozitiv titru 1:8, TPHA hemaglutinare pasivă pozitiv +++++, Westernblot IgG Sifilis pozitiv, ELISA IgG și IgM pozitiv. Pacientul a fost HIV negativ. Investigațiile de rutină au fost relativ în limitele normei, cu leucocitoză de 12,7 (fără schimbări în formula leucocitară).

Pe baza datelor clinice și paraclinice s-a stabilit diagnosticul de NS și s-a început terapia cu penicilina G 2,4 mil. UI. Reacția Jarisch-Herxheimer nu s-a manifestat. Tratamentul a durat 14 zile, cu doza zilnică de 2,4 mil. UI și medicația indicată de neurolog: Piracetam 20% - 5 ml intravenos, Cinarizina 0,025 - 2 pastile seara, Memantina 0,01 - 1 pastila dimineața.

La momentul externării și pe durata tratamentului, pacientul a prezentat o ușoară ameliorare, amintindu-și exact vârsta sa și orientându-se mai bine în spațiu, dar funcțiile cognitive au rămas profund afectate, testul MoCA repetat a arătat 11/30 puncte. Prezintă interes reevaluarea cognitivă a pacientului la 6-12 luni de la tratament, pentru a estima gradul de reversibilitate a afectării neuroase.

Al doilea caz. În anul 2024, un bărbat în vârstă de 32 de ani s-a prezentat la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie după ce și-a pierdut cunoștința în urma unui traumatism cranio-cerebral. Pacientul era dezorientat temporal și spațial, prezintă lentoare în vorbire și dificultăți de concentrare, halucinații auditive și acuza cefalee. Conform relatărilor rudelor, în ultimul an pacientul a început să manifeste tulburări de comportament, labilitate psiho-emoțională, apatie, agresivitate și perturbări de memorie.

La consultația neurologului s-a stabilit diagnosticul de encefalopatie structural atrofică posttraumatică, neurosifilis meningo-vascular, crize epileptice non-convulsive rare și tulburări cognitive. La examenul obiectiv nu au fost determinate abateri, examenul neurologic fiind normal, cu excepția probei Romberg, care a arătat instabilitate posturală nesistematizată și hiperhidroză palmară.

Testele serologice au arătat: RPR +++++ cu titru 1:8, TPHA +++++, anticorpi specifici IgG 3,2, titru 1:1280 și IgM negativ. Examenul LCR a relevat VDRL pozitiv, Anti *T. pallidum* IgG 3,39 (valori de referință 0,21) cu titru 1:40, Anti *T. pallidum* IgM 0,39 (valori de referință 0.16) și test Pandy pozitiv. În sânge, trombocitele au fost de 340×10^9 , leucocitele de 14×10^9 , iar viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) de 21. La examinarea CT a cutiei craniene s-au depistat semne de atrofie cerebrală marcată. Minitestul cognitiv a avut un rezultat de 8/30 puncte.

S-a stabilit diagnosticul de NS simptomatic, forma meningo-vasculară, și s-a administrat un tratament cu penicilină G, doza zilnică fiind de 2,4 mil. UI timp de 14 zile. Medicul neurolog a recomandat suplimentarea tratamentului cu carbamazepină 200 mg zilnic timp de 3 luni, fosfolipide hipotalamice 28 mg/2 ml intravenos zilnic timp de 10 zile și vitamine din grupul B timp de 10 zile. Pe parcursul tratamentului, nu s-a constatat nicio evoluție în tulburările cognitive și comportamentale ale pacientului.

Al treilea caz. În anul 2020, un bărbat în vârstă de 33 de ani s-a prezentat la spital acuzând slăbiciune musculară în partea stângă a corpului, cefalee, greață periodică și fatigabilitate. Din anamneză reiese că pacientul și-a pierdut cunoștința în timp ce se afla la volanul automobilului, ceea ce a dus la internarea acestuia în spital, unde s-a depistat un RPR pozitiv. La examenul obiectiv, pacientul prezenta hemipareză pe stânga, bradikinezie bilaterală, pupile izocore și reflexe la lumină păstrate bilateral. Testul cognitiv MoCA a indicat 12 puncte dintr-un maximum de 30. Testele serologice au arătat: RPR +++++, TPHA +++++, anticorpi specifici IgG pozitivi și IgM negativ. Examenul LCR a relevat VDRL pozitiv, RPR +++++, TPHA +++++, anticorpi specifici IgM ++, IgG pozitiv +++++. S-a stabilit diagnosticul de NS și s-a administrat un tratament cu benzatil benzilpenicilină 2,4 mil UI zilnic timp de 14 zile, fără îmbunătățiri notabile în simptomele neurologice și psihiatrice pe durata tratamentului.

Discuții

La cei trei pacienți din seria de cazuri s-au efectuat investigații CT, pe baza cărora s-au exclus diagnosticele de accident vascular cerebral și formațiuni de volum intracraniene. Demența primară a fost exclusă din lista de diagnostice diferențiale datorită declinului cognitiv relativ rapid (1-2 ani) și vârstei tinere a pacienților (32, 33 și 42 de ani). Investigațiile serologice pentru virusurile hepatice și HIV au fost negative. Pe durata tratamentului, nu s-a atestat nicio evoluție clinică pozitivă la acești pacienți.

O revizuire narativă a literaturii de specialitate a relevat un nivel scăzut de conștientizare clinică a NS ca posibilă cauză a diferitelor tulburări psihice [5]. Stabilirea precoce a diagnosticului și inițierea promptă a tratamentului sunt esențiale în cazurile de NS, influențând direct proporțional reversibilitatea manifestărilor. În acest context, testarea de rutină a pacienților cu simptome psihiatrice și neurologice pentru markeri serologici sifilitici se impune ca o măsură obligatorie. În cazurile în care suspiciunea clinică este întărită de un anamnesic relevant (vârstă tânără, sex masculin, dezvoltare relativ rapidă a condiției psihiatrice, relații

sociale alterate, pacient care locuiește singur), evaluarea LCR este considerată utilă. Totuși, din cauza eventualelor complicații în urma prelevării LCR, acest test prezintă anumite limitări.

Testele de screening pentru sifilis rămân a fi testele non-treponemale serologice VDRL și RPR [4, 9]. Pentru a stabili diagnosticul de NS, este necesară confirmarea prezenței treponemelor în sistemul nervos prin analiza LCR. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) subliniază două categorii de diagnostic pentru NS: NS „confirmat” – în această categorie NS este prezent în orice stadiu al sifilisului cu un test LCR-VDRL reactiv și NS „prezumtiv” – categorie în care LCR-VDRL este nereactiv, dar se atestă anomalii ale LCR cum ar fi pleiocitoza sau creșterea proteinelor și semne clinice caracteristice pentru sifilis [5].

Testarea reacției de polimerizare în lanț (PCR) ar fi o metodă complementară, dar are sensibilitate neclară în analiza LCR sau a sângelui (sensibilitatea a variat între 40% și 70%) [6]. PCR poate fi utilizată ca test suplimentar pentru screeningul sifilisului, în special în stadiul incipient, când reacția serologică este negativă [7].

Conform unui studiu epidemiologic din 2022 [8], rata sifilisului este în creștere continuă comparativ cu 2013, prevalând la bărbați în raport cu femeile cu o rata de 7,8:1. Datele din acest studiu afirmă că 74% din cazurile de sifilis cu modalitate de transmitere cunoscută au fost în rândul MSM (*Men Who Have Sex with Men*). Este necesară întărirea măsurilor epidemiologice de screening și tratament în aceste grupuri, precum și creșterea gradului de conștientizare a maladiei la nivelul populației.

Concluzii

Diagnosticul de NS este complicat, deoarece acesta se poate manifesta foarte variat. Evaluarea clinică și colectarea minuțioasă a anamnezei au o importanță majoră în stabilirea diagnosticului. Este esențială considerarea NS ca diagnostic diferențial la pacienți tineri, în special de sex masculin, cu dezvoltarea rapidă a declinului cognitiv și a tulburărilor comportamentale. O conlucrare interdisciplinară între dermatovenerologi, neurologi și psihiatri ar putea grăbi stabilirea diagnosticului. Diagnosticul se bazează pe examenul obiectiv, datele serologice și modificările în LCR. Administrarea precoce a tratamentului influențează pozitiv reversibilitatea manifestărilor și reduce riscul de instalare a condițiilor de dizabilitate permanentă.

Bibliografie

- Zhang X., Duan J., Wang Y., Xie B., Zhou J., Zhao S., Yin W., Liu P., Zhao F. 2023. Insight into the invasion process and immune-protective evaluation of Tp0971, a membrane lipoprotein from *Treponema pallidum*. *Microbiol Spectr* 11:e00047-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00047-23>.
- Jancar N., Simões M., Gonçalves F., Duro J., Aguiar P. Neurosyphilis: The Great Imitator. *Cureus*. 2022 Dec 20;14(12):e32747. doi:10.7759/cureus.32747. PMID: 36686118; PMCID: PMC9851570.
- Ha T., Tadi P., Dubensky L. Neurosyphilis. [Updated 2023 Jul 3]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540979/>
- Boog G.H.P., Lopes J.V.Z., Mahler J.V., Solti M., Kawahara L.T., Teng A.K., Munhoz J.V.T., Levin A.S. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2021 Jun 14;21(1):568. doi:10.1186/s12879-021-06264-8. PMID: 34126948; PMCID: PMC8201870.
- Kaur B., Khanna D. A Narrative Review of the Many Psychiatric Manifestations of Neurosyphilis: The Great Imitator. *Cureus*. 2023 Sep 7;15(9):e44866. doi:10.7759/cureus.44866. PMID: 37814742; PMCID: PMC10560128.
- Li W., Han J., Zhao P. et al. Predicting asymptomatic neurosyphilis using peripheral blood indicators. *BMC Infect Dis* 21, 1191 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06846-6>.
- Zhou C., Zhang X., Zhang W., Duan J., Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. *J Clin Lab Anal*. 2019 Jun;33(5):e22890. doi: 10.1002/jcla.22890. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30938474; PMCID: PMC6595358.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
- World Health Organization (WHO). Laboratory and point-of-care diagnostic testing for sexually transmitted infections, including HIV. Geneva: WHO; 2023.



CASE REPORTS OF NEUROSYPHILIS: NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC ASPECTS OF THE GREAT IMITATOR

Rotari M.¹, Betiu M.¹, Gogu V.¹, Proca O.², Caisam T.¹

¹Department of Dermatovenerology, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau municipality, Republic of Moldova

²Hospital of Dermatology and Communicable Diseases, mun. Chisinau, Republic of Moldova

Introduction

Neurosyphilis (NS) is a severe complication of syphilitic infection, in which *Treponema pallidum* invades the central nervous system (CNS), causing a wide range of clinical manifestations that can vary

from behavioral disorders and cognitive decline to paresis and death. Without proper treatment, NS can lead to irreversible sequelae and death, and early initiation of specific treatment is essential for a favorable prognosis. Syphilis, caused by the spirochete *Treponema pallidum*, is most commonly transmitted through mucous membranes and disseminates systemically via hematogenous and lymphatic pathways [1]. If untreated, syphilis progresses through three clinical stages: primary, secondary, and tertiary, alternating with asymptomatic periods of variable duration. CNS invasion by *T. pallidum* can occur within the first few days of infection [2,3], meaning that NS, although often perceived as a late complication, can appear in any of the three stages of the disease.

The development of NS depends on the complex interaction between bacterial invasion of the CNS and the immune system's ability to eliminate the pathogen [4]. There are five forms of NS: three early forms – asymptomatic, meningeal, and meningovascular; and two late forms – general paresis (affecting the brain) and tabes dorsalis (affecting the spinal cord) [3]. The first three forms are classified as early NS, and the last two as late NS. Additionally, late NS can mimic various psychiatric disorders, including depression, mania, psychosis, hallucinations, euphoria, dementia, and schizophrenic disorders [5].

The diagnosis of NS is based on neurological clinical manifestations and changes in cerebrospinal fluid (CSF). Because there is no gold standard for diagnosing NS and no clear consensus on diagnostic criteria [4], careful correlation of clinical symptoms with CSF and serological changes is necessary, which can pose a challenge for dermatovenerologists, neurologists, and psychiatrists.

The presented clinical cases illustrate the neurological and psychiatric manifestations of NS in three male patients, whose symptoms developed over a relatively short period of 1-2 years.

The **objective** was to evaluate the clinical features and management of neurosyphilis in adults.

Materials and Methods

A retrospective study was conducted on a series of neurosyphilis cases.

Case 1.

A 42-year-old man lost consciousness in a public place and presented with speech disorders. He was transported to the hospital with a suspected cerebrovascular accident, which was not confirmed. The RPR (Rapid Plasma Reagin) test was positive, and the patient was referred to the Dermatology and Communicable Diseases Hospital in Chişinău, Moldova. Upon hospitalization, he exhibited slow speech, confusion, spatial disorientation, and difficulty answering questions about himself and his past, but without obvious neurological signs. Neurological examination showed isochoric pupils, positive direct and indirect reflexes bilaterally, no motor or sensory deficits, and negative meningeal signs. The MoCA cognitive test score was 9/30, indicating significant cognitive impairment. The diagnosis of acute cerebrovascular accident was excluded, as the cranial CT scan showed no pathological foci, only punctate atheromatous deposits in the carotid siphons bilaterally. Given the clinical signs and RPR positivity, a CSF analysis was performed, which was VDRL positive with a titer of 1:8, TPHA (passive hemagglutination) positive +++++, Western blot IgG for syphilis positive, ELISA IgG and IgM positive. The patient was HIV-negative. Based on clinical and paraclinical data, the diagnosis of NS was established, and treatment with penicillin G 2.4 million units daily for 14 days was initiated. No Jarisch-Herxheimer reaction occurred. The treatment was complemented with Piracetam 20% IV, Cinnarizine 0.025 mg in the evening, and Memantine 0.01 mg in the morning. Upon discharge, the patient showed slight improvement, but cognitive functions remained severely impaired, with a repeated MoCA score of 11/30. Cognitive re-evaluation at 6-12 months post-treatment is recommended to assess the reversibility of neural impairment.

Case 2.

A 32-year-old man presented to the Institute of Neurology and Neurosurgery after losing consciousness following a traumatic brain injury. He was temporospatially disoriented, with slow speech, concentration difficulties, auditory hallucinations, and headaches. According to relatives, behavioral disorders, including psycho-emotional lability, apathy, aggression, and memory disturbances, had started about a year prior. The neurological diagnosis was structural atrophic post-traumatic encephalopathy, meningovascular NS, rare non-convulsive epileptic seizures, and cognitive disorders. Neurological examination was normal, with non-systematized postural instability and palmar hyperhidrosis. Serologically, RPR +++++ titer 1:8, TPHA +++++, specific IgG antibodies 3.2, titer 1:1280, IgM negative. CSF examination was VDRL positive, Anti *T. pallidum* IgG 3.39 (reference values 0.21) titer 1:40, Anti *T. pallidum* IgM 0.39 (reference values 0.16), Pandy test positive. Cranial CT showed marked cerebral atrophy. The

mini-cognitive test score was 8/30. The diagnosis of symptomatic NS, meningovascular form, was established, and treatment with penicillin G 2.4 million units daily for 14 days was initiated. The neurologist also recommended Carbamazepine 200 mg daily for 3 months, hypothalamic phospholipids 28 mg/2 ml IV daily for 10 days, and B vitamins for 10 days. No improvement in cognitive and behavioral disorders was observed during treatment.

Case 3.

A 33-year-old man presented to the hospital with left-sided muscle weakness, headache, periodic nausea, and fatigue. Anamnesis revealed he had lost consciousness while driving and was diagnosed with RPR positive. Objective examination showed left-sided hemiparesis, bilateral bradykinesia, isochoic pupils, and preserved bilateral light reflexes. The MoCA cognitive test score was 12/30. Serologically, RPR +++++, TPHA +++++, specific IgG antibodies positive, IgM negative. CSF examination was VDRL positive, RPR +++++, TPHA +++++, specific IgM antibodies ++, IgG positive +++++. The diagnosis of NS was established, and treatment with benzathine benzylpenicillin 2.4 million units daily for 14 days was initiated, with no notable changes in neurological and psychiatric symptoms during treatment.

Discussions

In the three patients, CT scans excluded cerebrovascular accident and intracranial volume formation diagnoses. Primary dementia was excluded due to the rapid cognitive decline (1-2 years) and the young age of the patients (32, 33, and 42 years). Serological tests for hepatic viruses and HIV were negative. During treatment, no clinical evolution was observed in these patients.

A narrative review of the literature revealed a low level of clinical awareness of NS as a possible cause of various psychiatric disorders [5]. Early diagnosis and subsequent treatment are crucial in cases of NS, directly influencing the reversibility of manifestations. In this context, routine testing of psychiatric and neurological patients for syphilitic serological markers is mandatory. When clinical suspicion is supported by relevant anamnesis (young age, male sex, rapid development of psychiatric condition, altered social relationships, living alone), CSF evaluation is considered useful. However, due to potential complications from CSF collection, this test has limitations.

The screening tests for syphilis remain the non-treponemal serological tests VDRL and RPR [4,9]. To establish the diagnosis of NS, the presence of treponemes in the nervous system must be confirmed by CSF analysis. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) emphasize two categories of NS diagnosis: the first is "confirmed" NS, in which NS is present at any stage of syphilis with a reactive CSF-VDRL test; the second is "presumptive" NS, where CSF-VDRL is non-reactive but CSF abnormalities such as pleocytosis or increased proteins are present, along with clinical signs characteristic of syphilis [5]. Polymerase chain reaction (PCR) testing would be a complementary method, but it has unclear sensitivity in CSF or blood analysis (sensitivity ranged between 40 and 70%) [6]. PCR can be used as an additional screening test for syphilis, especially in the early stage when the serological reaction is negative [7].

According to an epidemiological study from 2022 [8], the syphilis rate is continuously increasing compared to 2013, with a male-to-female ratio of 7.8:1. The data from this study state that 74% of syphilis cases with known transmission mode were among MSM (Men Who Have Sex with Men). Strengthening epidemiological screening and treatment measures in these groups, as well as increasing disease awareness at the population level, is necessary.

Conclusions

Diagnosing NS is complicated due to its varied manifestations. Clinical evaluation and meticulous anamnesis collection are crucial in establishing the diagnosis. Considering NS as a differential diagnosis in young patients, especially males, with rapidly developing cognitive decline and behavioral disorders is notable. Interdisciplinary collaboration – dermatovenerologist, neurologist, psychiatrist – could expedite diagnosis. Diagnosis is based on objective examination, serological data, and CSF changes. Early administration of treatment influences the reversibility of manifestations and reduces the risk.

References:

1. Zhang X, Duan J, Wang Y, Xie B, Zhou J, Zhao S, Yin W, Liu P, Zhao F. 2023. Insight into the invasion process and immune-protective evaluation of Tp0971, a membrane lipoprotein from *Treponema pallidum*. *Microbiol Spectr* 11:e00047-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00047-23>
2. Jancar N, Simões M, Gonçalves F, Duro J, Aguiar P. Neurosyphilis: The Great Imitator. *Cureus*. 2022 Dec 20;14(12):e32747. doi: 10.7759/cureus.32747. PMID: 36686118; PMCID: PMC9851570.

3. Ha T, Tadi P, Dubensky L. Neurosyphilis. [Updated 2023 Jul 3]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540979/>
4. Boog GHP, Lopes JVZ, Mahler JV, Solti M, Kawahara LT, Teng AK, Munhoz JVT, Levin AS. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2021 Jun 14;21(1):568. doi: 10.1186/s12879-021-06264-8. PMID: 34126948; PMCID: PMC8201870.
5. Kaur B, Khanna D. A Narrative Review of the Many Psychiatric Manifestations of Neurosyphilis: The Great Imitator. *Cureus*. 2023 Sep 7;15(9):e44866. doi: 10.7759/cureus.44866. PMID: 37814742; PMCID: PMC10560128.
6. Li, W., Han, J., Zhao, P. et al. Predicting asymptomatic neurosyphilis using peripheral blood indicators. *BMC Infect Dis* 21, 1191 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06846-6>
7. Zhou C, Zhang X, Zhang W, Duan J, Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. *J Clin Lab Anal*. 2019 Jun;33(5):e22890. doi: 10.1002/jcla.22890. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30938474; PMCID: PMC6595358.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
9. World Health Organization (WHO). Laboratory and point-of-care diagnostic testing for sexually transmitted infections, including HIV. Geneva: WHO; 2023.