



## **Neurosifilide e disturbi psichici: studio di un caso**

Cristina Grazia Catania<sup>1</sup>, Benedetta Vanini<sup>2</sup>, Francesca Podavini<sup>1</sup>,  
Andrea De Micheli<sup>1</sup>, Cristiano Nichini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia,*

<sup>2</sup>*Psicologia Medica, Fondazione IRCSS Policlinico San Matteo, e*

<sup>3</sup>*Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura, Azienda Ospedaliera di Pavia, Pavia, Italia*

---

### ***Neurosifilide e disturbi psichici: studio di un caso***

La sifilide, conosciuta anche come lue, è una malattia infettiva a prevalente trasmissione sessuale. È causata da un batterio, il *Treponema pallidum*, dell'ordine delle spirochete. Si può presentare in una delle quattro diverse fasi: primaria, secondaria, latente e terziaria o anche come malattia congenita. Senza trattamento, un terzo delle persone infette sviluppa la neurosifilide tardiva. Quest'ultima può manifestarsi con disturbi di personalità, deficit mnemonici, confusione, deliri, allucinazioni, disforia, acatisia, disturbi del sonno e demenza. È opportuno, quindi, che la neurosifilide venga posta in diagnosi differenziale con altre patologie neurologiche e psichiatriche. Una precoce ed accurata diagnosi di questi pazienti mediante test di screening è condizione fondamentale per un intervento efficace e per il miglioramento della prognosi. A tutt'oggi, mancano specifiche linee guida di trattamento.

### ***Neurosyphilis and mental disorders: a case study***

Syphilis, also known as lue, is a sexually transmitted infectious disease. It's caused by the spirochete bacterium *Treponema pallidum*. It can present in four different stages: primary, secondary, latent, and tertiary or even as a congenital disease. Without treatment, a third of infected people develop late neurosyphilis. The latter can occur with personality disorders, memory impairment, confusion, delusions, hallucinations, dysphoria, akathisia, sleep disorders and dementia. Neurosyphilis has to be on the differential diagnosis for many neurological and psychiatric diseases. An early and accurate diagnosis of these patients using screening tests is important for effective intervention and to improve the prognosis. Presently, there are no specific guidelines for the treatment of this disease.

---

## **Introduzione**

Il termine sifilide fu coniato dal medico di Verona Gerolamo Fracastoro, nella prima metà del 1500 nella sua opera *Syphilis sive de morbo gallico*, ispirandosi al mitico pastorello Sifilo che, dopo avere offeso Apollo, venne condannato dal Dio a una terribile malattia che ne deturpa per sempre la bellezza [1].

L'origine della sifilide è tuttora sconosciuta. A lungo la storiografia europea ha sostenuto che la malattia si fosse diffusa dalle Americhe nel vecchio continente per mezzo dei marinai di Cristoforo Colombo. La prima epidemia di sifilide conosciuta è scoppiata a Napoli nel 1495, a seguito della discesa del re francese Carlo VIII. Il ritorno dell'esercito francese verso nord diffuse la malattia in tutta Italia, per poi espanderla in tutta Europa, giungendo sino in Oriente. La malattia venne conosciuta in quasi tutta Europa con il nome di mal francese, tranne in Francia, dove prese il nome di mal napolitain [2].

La sifilide è un'infezione cronica causata dal *Treponema pallidum*, un batterio dell'ordine delle spirochete, caratterizzata da manifestazioni cliniche a carico della cute e delle mucose, e occasionalmente, di altri organi e apparati. La trasmissione avviene generalmente per contagio diretto per via sessuale o transplacentare. Dopo un'incubazione di circa 3 settimane, l'infezione si manifesta con un sifiloma primario nella sede di contatto, e quasi contemporaneamente con una linfadenite satellite (Sifilide primaria). Due mesi dopo il contagio, in un quarto dei casi non trattati, si manifestano lesioni polimorfe alle mucose orali e genitali (sifiloderma, roseola, condilomi) del periodo secondario. Le manifestazioni della lue secondaria regrediscono in 1-2 mesi, ma in un quarto dei casi non trattati recidivano entro i due anni, con lesioni più grandi e a più lenta risoluzione. Raramente si possono evidenziare alterazioni a carico degli organi interni, come fegato, apparato genitourinario, apparato visivo, ossa e sistema nervoso. L'invasione sistemica del *Treponema*, in realtà, inizia già dopo qualche ora dal contagio, con interessamento del SNC dal 30 fino al 100% dei casi. Di questi, il 13-20% dei soggetti va incontro a neurosifilide asintomatica. Col tempo, in un periodo che va da 1 anno a 25 anni circa, questi stessi soggetti possono sviluppare diversi quadri di neurosifilide: (in ordine cronologico) meningite sifilitica precoce (1.4-6%), sifilide meningovascolare (3.2-15%), paralisi generale (5%) e tabe dorsale (3-9%). Quindi non è impossibile il riscontro di manifestazioni neurologiche anche nelle prime fasi della malattia [4]. La sifilide terziaria può manifestarsi in tre forme diverse: la sifilide gommosa, la sifilide cardiovascolare, e la neurosifilide tardiva. Quest'ultima può presentarsi come neurosifilide meningea, meningovascolare e parenchimatosa (sotto forma di paralisi generale, gomma luetica e tabe dorsale). La paralisi generale, la forma clinica più frequentemente associata a sintomi psichiatrici, comporta la perdita neuronale in contrapposizione alle lesioni vascolari o di tipo infiammatorio caratteristiche delle altre forme di neurosifilide. Nella descrizione classica, dopo le prime manifestazioni psichiche come disturbi dell'umore, psicosi e alterazioni cognitive, la demenza diviene prominente. Tra i diversi sintomi e segni neurologici, caratteristico è il riscontro della pupilla di Argyll-Robertson. La Tabè dorsale, invece, è un processo degenerativo progressivo a carico delle colonne e delle radici posteriori del midollo spinale. La sintomatologia è caratterizzata da progressiva perdita dei riflessi periferici, alterazione della sensibilità vibratoria e batiestetica, e progressiva atassia. Possono comparire anche impotenza e incontinenza. Caratteristiche sono le crisi dolorose agli arti inferiori e vari organi interni, tali da simulare una patologia organica acuta. I sintomi neurologici e psichici presenti in queste diverse forme di neurosifilide sono così numerosi e aspecifici che la sifilide deve essere posta in diagnosi differenziale con numerose patologie neurologiche e psichiatriche [5]. Comunemente, la malattia ha inizio con lievi cambiamenti di personalità e amnesia, che può evolvere in demenza. I sintomi psichiatrici più frequenti sono deliri, allucinazioni, disturbi dell'umore, delirium e aggressione (Tabella 1) [6].

La disponibilità di antibiotici ha portato ad un rapido declino dell'incidenza di neurosifilide. Si ipotizza anche che, l'uso diffuso di antibiotici per infezioni diverse dalla sifilide, possa comportare un trattamento incompleto o parziale di pazienti con sifilide non diagnosticata e un potenziale cambiamento delle manifestazioni cliniche della neurosifilide. Diversi studi descrivono questi casi atipici o forme fruste, riferendo soprattutto manifestazioni sfumate o caratterizzate dalla presenza di un solo segno o sintomo caratteristico. Nell'era HIV, diverse segnalazioni hanno suggerito un aumento dell'incidenza di neurosifilide primaria piuttosto che di neurosifilide tardiva. Non è chiaro se ciò sia dovuto all'esposizione ad antibiotico-terapia per trattare infezioni non correlate, o per l'immunosoppressione associata a infezione da HIV.

È anche stato riportato un aumento delle manifestazioni oculari. Inoltre, sono stati descritti casi di neurosifilide che imitano le manifestazioni dell'encefalite da herpes simplex. I pazienti erano giovani, e spesso presentavano crisi comiziali e anomalie parenchimali agli esami di neuroimaging [4].

Friedrich Nietzsche, filosofo e poeta tedesco affetto da sifilide, scrisse: «Sto bene quando spero, e la salute è legata alle mie speranze. Voi sapete che vi sono talvolta stati di sofferenza psichica che sono quasi un beneficio, perché fanno scordare quel che si soffre altrove. Ecco la mia filosofia della malattia: essa dona speranza alle anime». Stava vivendo una delle sue fasi di euforia ed esaltazione dovute alla neurosifilide [7]. Esiste un numero limitato di case report relativi ai disturbi dell'umore in caso di neurosifilide, con maggior prevalenza per i disturbi depressivi. La mania si presenta solo nel 5.5% di questi casi. Casi clinici di Disturbo Bipolare secondario a neurosifilide sono generalmente caratterizzati da sintomi maniacali non seguiti da sintomi depressivi. In base ad una review del 2011, solo 7 studi riportano 9 casi di pazienti con sintomi maniacali secondari a neurosifilide. Otto di questi pazienti riportano, in associazione ai disturbi dell'umore, almeno un sintomo neurologico; solo due casi riportano sintomatologia maniacale e depressiva [8].

La diagnosi di Sifilide si basa sull'utilizzo dei seguenti esami sierologici:

- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory): reazione di microfloculazione che svela la presenza di anticorpi diretti contro l'antigene lipideo ubiquitario. Si positivizza dopo circa 7 giorni. Sensibile e aspecifico, per questo utilizzato come test di screening.
- RPR (Rapid Plasma Reagin): determinazione rapida delle reagine plasmatiche. Anche questo sensibile e aspecifico, utilizzato per lo screening.
- TPHA (Treponema pallidum Hemagglutination Test): reazione di emoagglutinazione. Test molto sensibile e specifico che si positivizza più precocemente della VDRL.
- FTA/ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption): reazione di immunofluorescenza. Molto sensibile e specifico e si positivizza contemporaneamente al TPHA.
- ELISA-TP (Enzyme Linked Immunosorbent Assay with Treponema pallidum): tecnica immunoenzimatica per la ricerca degli anticorpi IgM, utile per accertare una eventuale fase recente.

La diagnosi di neurosifilide, invece, si basa anche su:

- Test di emoagglutinazione TPHA e di immunofluorescenza FTA/ABS sul liquor.
- Pleiocitosi e protidorrachia.
- Positività immunoenzimatica IgM/IgG [3].

Ad oggi non esistono test diagnostici considerati gold standard per la diagnosi di neurosifilide.

Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha stabilito una classificazione di sorveglianza che è ampiamente utilizzata in epidemiologia. Le due categorie sono neurosifilide conclamata e presuntiva. La prima categoria è caratterizzata da qualsiasi fase di sifilide e reattività del VDRL sul liquor. La seconda è caratterizzata, invece, da qualsiasi fase della sifilide, non reattività del VDRL sul liquor, pleiocitosi o aumento della protidorrachia e segni clinici o sintomi tipici in assenza di altre diagnosi [4].

La terapia della sifilide si basa sulla somministrazione di penicillina G benzatina 2,400,000 unità (una dose singola per sifilide recente o latente con meno di un anno di durata; una volta alla settimana per tre settimane per sifilide tardiva o latente con più di un anno di durata) o di penicillina G sodica 10,000,000 unità in caso di neurosifilide, per assicurare concentrazioni terapeutiche di penicillina nel liquor. In caso di allergia alla penicillina, si può ricorrere a tetraciclina cloridrato 2 g/die o alla doxiciclina alla dose di 100 mg per os due volte al dì per 15-30 giorni in caso di lue recente o tardiva. Anche l'eritromicina viene utilizzata alla dose di 2 g/die per 15-30 giorni [3]. La letteratura dimostra, inoltre, un apparente beneficio nell'uso giudizioso degli psicofarmaci. Dati i loro effetti collaterali e la potenziale tossicità, i rischi e i benefici della somministrazione di tali sostanze in pazienti con neurosifilide

deve essere valutata volta per volta. Dovrebbe sempre essere ricercata la dose minima efficace, e nuovi effetti collaterali dovrebbero essere, innanzitutto, trattati con una riduzione della dose. Inoltre, periodici tentativi di ridurre o sospendere questi farmaci dovrebbero essere presi in considerazione per tutti i pazienti, senza però dimenticare di valutare la probabilità di ricaduta. È essenziale, anche, un ampliamento delle conoscenze per poter sviluppare validi protocolli di trattamento, ad oggi ancora assenti [6].

## Caso clinico

Il 6 maggio 2013, il Sig. D.D. di 52 anni, viene ricoverato in modalità volontaria presso il Servizio di Diagnosi e Cura (SPDC) ubicato presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, a seguito di un incidente automobilistico. All'esame obiettivo il paziente appare vigile, lucido, orientato nei tre parametri, parzialmente collaborante. Si evidenziano importante acatisia, irrequietezza e irritabilità. Il tono dell'umore è deflesso con temi di rovina e perdita di speranza. L'eloquio è accelerato, i nessi associativi, a tratti, sono deliranti e sono assenti allucinazioni. Lamenta insonnia. È scarso l'insight di malattia. Il paziente è noto ai nostri servizi territoriali, essendo in cura presso il Centro Psicossociale (CPS) per Disturbo Bipolare e ritualità ossessivo-compulsive. Racconta di aver avuto un peggioramento clinico nelle ultime settimane. In particolare, l'anamnesi psichiatrica familiare risulta muta. All'anamnesi patologica risulta solo la presenza di tic motori oro-facciali dalla tarda età infantile. All'anamnesi psicopatologica risulta, nel 2004, l'insorgenza di progressiva sintomatologia ansiosa, per cui il paziente decide di rivolgersi privatamente ad uno specialista che ha posto diagnosi di Disturbo Bipolare di tipo II. Negli anni successivi è stato seguito saltuariamente a livello ambulatoriale, a causa dell'alternanza di fasi di malessere e benessere soggettivo. C'è stata una ripresa regolare delle attività lavorative e quotidiane fino al novembre 2012, quando è avvenuto il primo ricovero in SPDC (dal 29/10/2012 all'8/11/2012). Durante la degenza, sono emersi anche rituali compulsivi e bizzarrie comportamentali, disturbi del sonno e calo ponderale (15 kg). La ripresa delle attività è solo parziale. A distanza di poco tempo (dal 31/12/2012 al 3/02/2013) viene eseguito un secondo ricovero, sempre in SPDC, per scompenso psicotico e ricomparsa di gravi comportamenti compulsivi. In particolare, all'ingresso il paziente appare vigile, lucido, orientato nei tre parametri e poco collaborante. Il tono dell'umore è disforico con presenza di una quota d'ansia e irritabilità. Si evidenziano tic motori e blefarospasmo. L'eloquio è lievemente accelerato. Sono presenti rituali compulsivi e anomalie comportamentali. È assente la critica di malattia. Durante il ricovero si è assistito all'insorgenza di un franco episodio maniacale. È stata inoltre diagnosticata infezione da *Treponema pallidum* (RPR=1.32 TPPA=1:20480). Non sono stati riferiti antecedenti epidemiologici rilevanti, quindi non è stato possibile datare l'infezione. Nel corso della degenza il paziente è divenuto più collaborante, il tono dell'umore è divenuto più stabile e l'irrequietezza psicomotoria si è ridotta. Persistono tuttavia sporadici ed attenuati comportamenti compulsivi e tic motori. Inoltre, il paziente non è più autonomo e si rileva un progressivo decadimento cognitivo (deficit mnesici e confusione). Alla TC si evidenzia un iniziale ampliamento degli spazi liquorali cortico-cisternali e delle cavità ventricolari su base atrofica. Si decide di sottoporre il paziente alle seguenti terapie: antibiotica (ceftriaxone e.v. per 10 giorni in attesa di penicillina G sodica), antipsicotica (aloperidolo, olanzapina), stabilizzante (acido valproico chromo, quetiapina, carbolithium), antidepressiva (duloxetina). La terapia consigliata in dimissione è: quetiapina 300 mg 2 volte/die, carbolithium 300 mg 2 volte/die e carbolithium 150 mg 1 volta/die.

Durante l'attuale degenza, invece, sono stati eseguiti i seguenti esami:

- MMSE (Mini-Mental State Examination) =28/30.
- RPR siero =1:16 (Positivo  $\geq$ 1:1).

- RPR liquor =1:4 (Positivo  $\geq$ 1:2).
- TPPA siero =1:5120 (Positiva  $\geq$ 1/80).
- VDRL e TPHA positivi.
- Test di conferma FTA/ABS IgM negativo e IgG positivo (siero e liquor).

L'irrequietezza che il paziente manifesta all'attuale ricovero è probabilmente da ascrivere ad un quadro di acatisia insorto collateralmente all'introduzione di aloperidolo avvenuta ambulatorialmente. Tale terapia è stata utile per il controllo dei tic e dei rituali motori, ma ha determinato la comparsa di questo effetto collaterale. Per questo si è deciso di sospendere progressivamente l'alooperidolo, introducendo risperidone 2 ml i.m.. Si è andato avanti con la somministrazione di carbolithium 150 mg 2 volte/die in associazione a diazepam 5 mg 2 volte/die e delorazepam 5mg (entrambi in estemporanea), biperidene R 2 mg, e infine, penicillina G (alternanza tra sodica e potassica) 6 milioni U 4 volte al giorno per 10 giorni. Considerato l'attuale deterioramento cognitivo, si è deciso di chiedere l'inserimento del paziente presso il reparto Disturbi Cognitivi dell'Istituto Fatebenefratelli di San Colombano al Lambro a fini riabilitativi e di cura.

## **Discussione**

Il caso in esame mette in luce diversi aspetti. Prima di tutto, l'importanza della diagnosi precoce di Sifilide, per un tempestivo intervento che scongiuri lo sviluppo di una patologia a carico del SNC. In questo caso non è stato possibile datare l'infezione e capire la causa del ritardo diagnostico. È plausibile che l'utilizzo di terapia antibiotica per malattie infettive di altro tipo insorte molti anni prima, abbia nascosto l'infezione, portando allo sviluppo di una patologia asintomatica. In seconda istanza è evidente che la varietà di segni e sintomi caratteristici della patologia richiede una accurata diagnosi differenziale con altre patologie neurologiche e psichiche. Ecco quindi che, in questi pazienti, risulta fondamentale l'utilizzo di test di screening. Ci si chiede se la sintomatologia maniacale insorta nel 2004 possa, in qualche modo, essere il primo segno di interessamento encefalico da parte del *Treponema*. Infatti, nel nostro caso, non è documentata alcuna predisposizione familiare per patologie psichiatriche e, dopo l'insorgenza di sintomatologia maniacale, si assiste ad un progressivo peggioramento del quadro con progressivo declino cognitivo, altamente invalidante, che induce a porre diagnosi di disturbo bipolare secondario a neurosifilide. È inoltre auspicabile lo sviluppo di un efficace protocollo terapeutico specifico per neurosifilide, così da ridurre al minimo la probabilità di comparsa di eventuali effetti collaterali.

## Tabelle e Figure

**Tabella 1. Sintomi associati a neurosifilide.**

Sintomi neurologici	Sintomi psichici
Disturbi cognitivi e demenza	Psicosi
Psicosi	Disturbi dell'umore
Crisi epilettiche	Alterazioni del comportamento
Emicrania	Confusione
Disturbi oculari (pupilla di Argyll robertson )	Allucinazioni
Paralisi	Deliri
Alterazione sensibilità batiestetica e vibratoria	Disforia
Atassia	Aggressività
Deambulazione a base larga	
Perdita dei riflessi	
Eloquio accelerato	
Deficit uditivi	
Afasia	
Incontinenza urinaria e fecale	
Impotenza	
Crisi dolorose di laringe, addome, vagina, retto e vari organi	

### Bibliografia

1. Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: facts and controversies. *Clinics in dermatology* 2010;5:533-538.
2. Franzen C. Syphilis in composers and musicians – Mozart, Beethoven, Paganini, Schubert, Schumann, Smetana. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008;12:1151-1157.
3. Cainelli T, Giannetti A, Rebora A. Manuale di dermatologia medica e chirurgica, IV edizione. *McGraw-Hill*, Milano, Italia, 2008.
4. Khalil G. Neurosyphilis: A Historical Perspective and Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2010;16:e157-e168.
5. Burton H. Syphilis in Clinical Psychiatry: A Review. *Psychosomatics* 2001;42:453-460.
6. Francis M, Marc HZ. Treatment of psychiatric symptoms associated with neurosyphilis. *Psychosomatics* 2007;48:440-445.
7. Sterpellone L. Famosi e malati. *S.E.I.*, Torino, Italia, 2005.
8. Barbosa IG, Vale TC, de Macedo DL et al. Neurosyphilis presenting as mania. *Isorders* 2012;14:309-312.