

# Mielopatía por causa dual: neurosífilis y deficiencia de ácido fólico: reporte de caso

Dual cause myelopathy: neurosyphilis and folic acid deficiency: case report

José Vargas Manotas (1), Manuel Tapias Agamez (2)

## RESUMEN

La mielitis transversa es una lesión de la médula espinal que causa déficit completo (sensitivo, motor y esfinteriano) desde el nivel en el cual se presenta. Existe una variante denominada longitudinalmente extensa, la cual en la imagen por resonancia magnética (RM) afecta a tres o más cuerpos vertebrales. Se presenta el caso de un paciente con un síndrome medular secundario a neurosífilis y deficiencia de ácido fólico con lesiones medulares extensas.

**PALABRAS CLAVE:** mielitis transversa, neurosífilis, neuromielitis óptica, deficiencia de ácido fólico, paraplejía (DeCS).

## SUMMARY

Transverse myelitis is the spinal cord injury that causes complete deficit (sensory and motor) from the level in which it is present, classically associated with the loss of sphincter control. There is a variant known as longitudinally extensive, which in magnetic resonance imaging (MRI) affects three or more vertebral segments. We present the case of a patient with a medullary syndrome secondary to neurosyphilis with folate deficiency and extensive spinal cord injuries.

**KEYWORDS:** myelitis, neurosyphilis, neuromyelitis optica, folic acid deficiency, paraplegia (Mesh).

## INTRODUCCIÓN

La mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) es una afección del cordón medular que afecta a tres o más cuerpos vertebrales (1). Algunas características permiten orientar la etiología, dependiendo del compromiso intramedular: lesiones anteriores típicas de oclusión vascular; compromiso de cordones laterales y posteriores típico de la esclerosis múltiple (EM); lesión central que orienta hacia el espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD); cordones posteriores que se alteran más frecuentemente por deficiencias de ácido fólico y vitamina B12; compromiso por sífilis predominantemente posterior. La prevalencia de neurosífilis es de 2,1 % en los infectados por VIH y de 0,7 % en los no infectados (2).

La neurosífilis puede darse en cualquier etapa de la enfermedad (del 30 % en el estadio primario al 90 % en la fase terciaria) (3) y afectar desde la retina hasta la médula espinal. Se ha encontrado que los individuos con sífilis temprana presentan alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (pleocitosis e hiperproteorraquia), lo cual indica afección de la bacteria por el SNC (3). Son pocos los casos de neurosífilis con compromiso medular cuando se deja de lado la afección de los cordones posteriores (tabes dorsal) (1).

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble (B9) ampliamente distribuida en una gran variedad de alimentos disponibles en nuestra cotidianidad. La deficiencia de este nutriente se asocia con compromiso hematológico (anemia megaloblástica) y neurológico (psicosis, depresión, demen-

(1) Neurólogo, neuroinmunólogo. Jefe de neurología de la Clínica la Misericordia Internacional. Coordinador de la especialidad de neurología de la Universidad Simón Bolívar. Director de investigaciones en neurología de la Fundación BIOS. Barranquilla.

(2) Residente de segundo año de neurología, Universidad Simón Bolívar. Barranquilla.

cia, neuropatía y mielopatía). La principal causa del déficit está dada por la limitación en la absorción (cirugía bariátrica, alcoholismo y quimioterapia) (4).

Se presenta a continuación el caso de un paciente que ingresa con una mielopatía longitudinalmente extensa a quien se le diagnostica neurosífilis y deficiencia de ácido fólico.

### Presentación del caso

Hombre de 66 años, carpintero de profesión, que refiere debilidad de miembros inferiores de un mes de evolución. Progresivamente perdió el control esfinteriano (retención urinaria y estreñimiento), además de la sensibilidad y la capacidad de movilizarse, hasta ser dependiente de sus familiares para el aseo personal. Es hipertenso sin tratamiento farmacológico. Tres meses antes fue hospitalizado luego de un episodio de diplopía y vértigo. Después de que se estudiara su caso, se le diagnosticó ataque cerebrovascular isquémico. Tras ello el paciente evolucionó de forma adecuada y al alta logró caminar con apoyo (bastón).

El examen físico de ingreso reveló los siguientes hallazgos: skew deviation en plano horizontal sin restricción de movimientos oculares; cover test positivo; los demás pares craneales sin anormalidad. La fuerza en miembros inferiores fue 2/5 bilateral, arreflexia patelar y aquiliana, respuesta plantar flexora bilateral, nivel sensitivo hasta T9 con sensibilidad abolida en todas sus modalidades. No se hicieron otros hallazgos de importancia a la exploración.

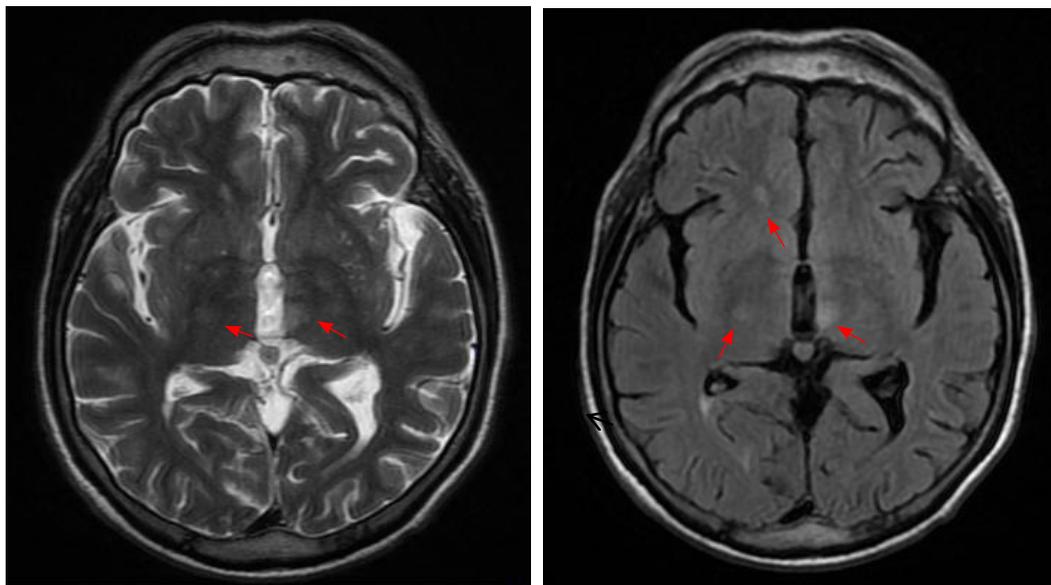
**Laboratorios:** ELISA para VIH negativo; VDRL sérica reactiva; vitamina B12, TSH, T4L, hemograma, ionograma, función renal y hepática dentro de los límites normales. Ácido fólico sérico 1,2 ng/ml (4,6-34,9 ng/ml). Los anticuerpos Anti-DNA, ENAS, ANAS, anticuerpos contra herpes simple y citomegalovirus se reportaron negativos. En LCR el VDRL fue reactivo con hiperproteinorraquia (103 mg/dl). Las bandas oligoclonales e IgG contra acuaporina 4 (AQ-4) también resultaron negativas.

La resonancia magnética de neuroeje evidenció lesión hiperintensa centromedular C3-C7 y torácica T2-T5 Y T7-T10. La imagen cerebral muestra lesión hiperintensa en T2 y FLAIR en tálamo medial izquierdo (figuras 1, 2 y 3).

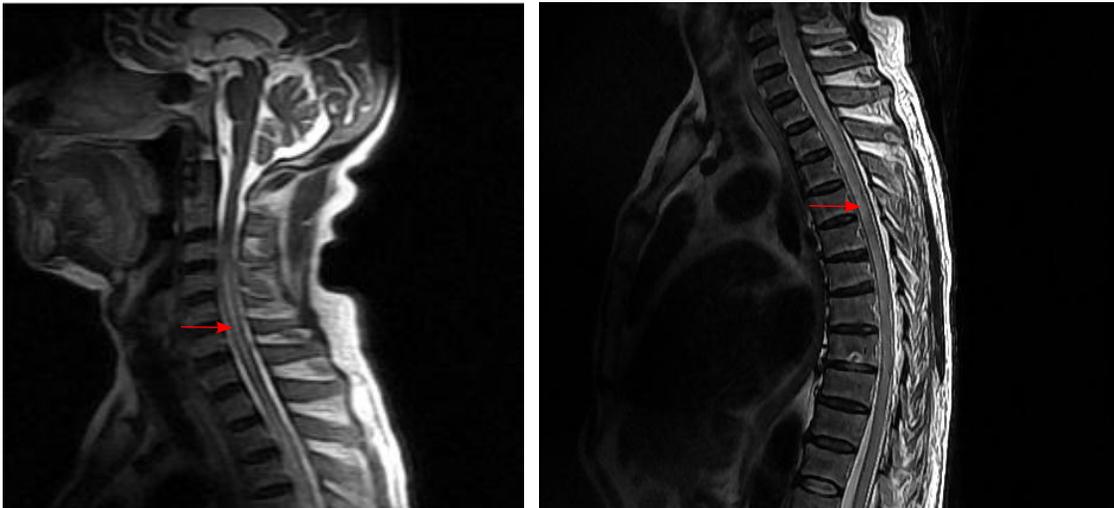
Se completaron 14 días de penicilina cristalina a dosis de 24 millones UI/día y suplencia con ácido fólico 4 mg/día. Al alta, el paciente no había presentado mejoría.

### DISCUSIÓN

El paciente no presentó compromiso de miembros superiores. Dada la clínica consistente con cuadro mielopático completo a nivel torácico (5), se decidió realizar RM en la cual se encontraron lesiones extensas en columna cervical y torácica, de acuerdo con lo cual en primera instancia, tal y como se reporta en estos pacientes no caucásicos, la principal entidad patológica que tener en cuenta es la NMOSD (6-8) que también se puede presentar sin anticuerpos contra acuaporina-4.

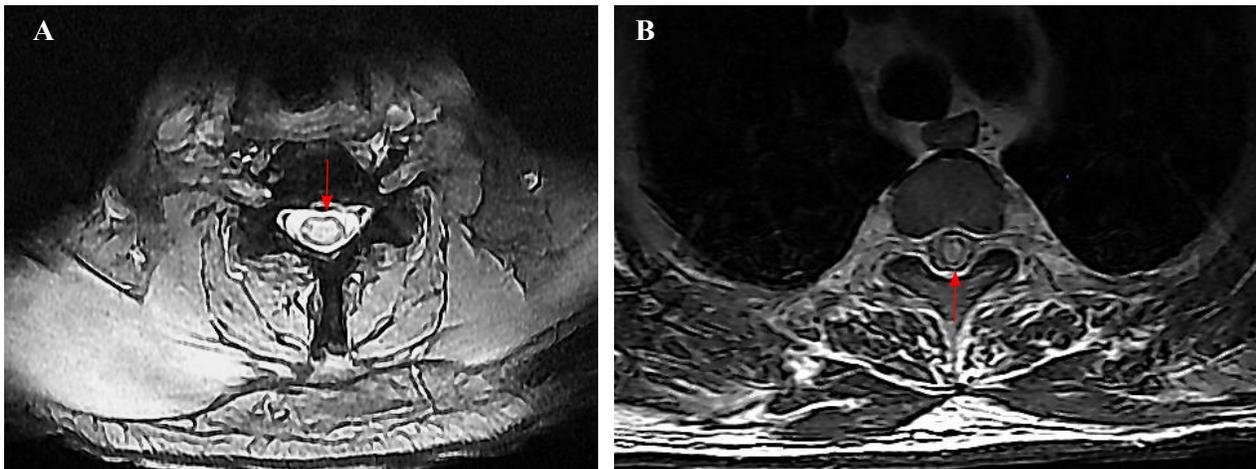


**Figura 1. Corte axial en T2 con lesiones talámicas bilaterales hiperintensas (flechas), el aumento de señal en FLAIR sugiere gliosis (cabeza de flecha). Imagen propia del caso (Clínica La Misericordia).**



**Figura 2. RM cervical potenciada en T2 con lesión medular extensa (flecha) desde C3-C7, en región dorsal, compromiso D2-D5 Y D7-D10.**

**Imagen propia del caso (Clínica La Misericordia).**



**Figura 3 A. RM columna cervical a nivel C4 en T2 con extenso compromiso central del cordón. B. T1 contrastado con extenso compromiso central medular (flecha) y realce leptomeníngeo a nivel de D4 (cabeza de flecha).**

**Imagen propia del caso (Clínica La Misericordia).**

Es importante tener en cuenta que aun cuando la NMOSD representa el 50 % de los casos de MTLE (5), se deben descartar primero causas infecciosas, metabólicas o autoinmunes e incluir imagen cerebral, puesto que la RM muestra anomalías en el 50 % de los casos de NMOSD sin que estas cumplan con criterios diagnósticos para EM ni neuromielitis óptica (1).

La RM del paciente cuyo caso se reporta aquí muestra una lesión talámica de origen isquémico que explica la diplopía con la cual debutó en la hospitalización previa. Se evidencian bajos niveles séricos de ácido fólico que son una causa poco frecuente de mielopatía, sobre todo

cuando se tienen niveles normales de vitamina B12. Esto último se considera un cofactor importante para el metabolismo de tetrahidrofolato en la síntesis y replicación de ADN mediante la producción de bases nitrogenadas (4). El compromiso medular por la deficiencia de folatos está bien caracterizado como una pérdida de la sensibilidad profunda y vibratoria, así como del haz corticoespinal, con el desarrollo posterior de paresia, ataxia sensitiva y signos de motoneurona superior, cuadro clínico conocido como degeneración combinada subaguda (9). En el caso de este paciente la clínica medular transversa limita evaluar la presencia de lesión de haces por separado.

El estudio del LCR del paciente fue negativo para anticuerpos IgG contra AQ-4 por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y no se encontraron síntomas o signos de compromiso de nervio óptico. En consecuencia, no se cumplían los criterios actuales para sospechar una posible NMOSD (8). Existen reportes de EM asociada a MTTLE (3 % de los casos) (1,10). En este caso, las bandas oligoclonales también fueron negativas y no se observaron lesiones supra o infratentoriales sugestivas de desmielinización.

Desde hace más de 100 años se sabe que la espiroqueta invade el SNC desde etapas tempranas de la infección (12), lo que es causa de un cuadro asintomático, en el mejor de los casos, cuando se diagnostica de forma incidental. Sin embargo, también hace pensar que la bacteria tiene cierto tropismo por el SNC y que los mecanismos para el aclaramiento del germen son bastante efectivos (11,13,14).

En la actualidad, la forma de presentación más frecuente es la meningovascular, en un 5 % de los afectados, y responde a un proceso inflamatorio arterial meníngeo secundario a infiltración linfocitaria y también en los espacios perivasculares, lo que conlleva estrechamiento del vaso y en última instancia causa isquemia e infarto (14). El compromiso medular puede ser por infiltrado y vasculitis local (endarteritis de pequeños vasos tipo NISSL, o de mediano vaso, tipo HEUBNER) o por formación de gomas que pueden generar compresión directa sobre los tractos tanto descendentes como ascendentes (14).

En cuanto a la tabes dorsal, se han descrito signos clásicos que consisten en la ausencia de dolor al presionar ciertos sitios anatómicos como el nervio ulnar a la altura de la fosa cubital (signo de Biernacki), el tendón de Aquiles (signo de Abadie), el escroto y los testículos (signo de Pitres) (11). Aunque no existen características específicas en lo referente al estudio citoquímico del LCR, usualmente se encuentra pleocitosis de predominio linfocitario e hiperproteínoorraquia. En este paciente solo estaba elevado el contenido de proteínas.

Para el diagnóstico se requieren pruebas inmunológicas que no son 100 % sensibles o específicas y cuyos valores suelen cambiar de acuerdo con la fase de la enfermedad. Por ejemplo, las pruebas no treponémicas en suero tienen una sensibilidad de 78-86 % en sífilis primaria, 100 % en fase secundaria y 95-98 % en la fase latente. Falsos positivos ocurren en 1-2 % y se asocian a estados autoinmunes, abuso de drogas intravenosas, vacunación, embarazo, VIH y endocarditis bacteriana. En la mayoría de estos casos (90 %), los títulos son menores a 1:8 diluciones. En LCR, la VDRL tiene una sensibilidad solo de 30-70 %, pero una especificidad mayor (98 %).

Por lo anterior, recordando la invasión temprana del SNC, algunos recomiendan realizar punción lumbar en todos los pacientes con infección por VIH y sífilis aun cuando estén

asintomáticos (11,12). En cuanto al FTA-ABS, tiene mayor sensibilidad que VDRL, pero menor especificidad. Además, una vez es positiva, permanece así de por vida por lo que no es útil para seguimiento o reinfección (15). Su mayor beneficio radica en el alto valor predictivo negativo, es decir, en un paciente con VDRL no reactiva, con alta sospecha de la enfermedad, una FTA-ABS negativa realmente descarta la enfermedad, al igual que la técnica de hemaglutinación (MHA-TP) (15).

La razón para una VDRL no reactiva en un paciente con la enfermedad es el conocido efecto prozona, producto de la alta carga de anticuerpos circulantes contra la espiroqueta y que se resuelve con mayores diluciones de la muestra (16). Es importante realizar un estudio de LCR de forma periódica para medir el impacto de la terapia y si hay reinfección o no. La pleocitosis tarda seis meses en resolver y el LCR se normaliza en todos sus parámetros a los dos años (12).

Aunque no hay características radiológicas que sean propias de la neurosífilis, el realce leptomeníngeo, la forma de vela de la lesión centromedular en el corte sagital y el signo de flip-flop en cordón medular (señal baja en T2 y realce en T1) pueden orientar la sospecha diagnóstica (10,17). Las lesiones en resonancia de cerebro pueden simular a las encontradas en la encefalitis herpética si se presentan lesiones hiperintensas en lóbulos temporales. Las gomas se aprecian con lesión hiperintensa en T2 y FLAIR con realce homogéneo y nodular al contraste en meninges basales (11,18).

El tratamiento antibiótico se inició con base en los lineamientos actuales del CDC de Atlanta, con 14 días de penicilina cristalina a dosis de 24 millones UI/día y la suplementación con ácido fólico según recomendaciones nutricionales internacionales (19,20). En casos de alergia a la penicilina se debería proceder a la desensibilización (21,22).

## CONCLUSIÓN

A pesar que hoy en día la mielopatía causada por la neurosífilis es una afección rara y tratable, son escasos los reportes de pacientes recuperados en los cuales la mejoría se logre luego de hasta dos años del tratamiento. En el caso objeto de reporte, debido al compromiso tan severo a nivel medular, la rehabilitación es la única medida viable durante el seguimiento, junto con el estudio de LCR a 3, 6 y 12 meses. Es muy probable que el evento isquémico a nivel talámico haya sido una manifestación meningovascular de la sífilis, siendo este otro distractor que haría pensar inicialmente en compromiso diencefálico por NMOSD.

## Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Kitley J, Leite M, George J, Palace J. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;18(3):271-85.
2. Guerrero-Vega J, Ariza-Serrano LM, Ortiz P. Enfoque práctico de la neurosífilis meningovascular: a propósito de un caso presuntivo. *Acta Neurol Colomb*. 2016;32(3):233-7.
3. Marra CM. Neurosyphilis. En: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editores. *Infections of the central nervous system*, 4.a ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 659-73.
4. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):121-38.
5. Jacob A, Weinschenker B. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol*. 2008;28(1):105-20.
6. Uribe CS, Jiménez JA. El problema del diagnóstico en el trastorno del espectro neuromielitis óptica. *Acta Neurol Colomb*. 2016;32(3):181-3.
7. Ramírez CB, Urrea E, Ramírez SF. Visión borrosa y mielitis transversa como presentación de una patología desmielinizante. *Enfermedad de Devic*. *Acta Neurol Colomb*. 2005;21(2):174-7.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
9. Schwendimann RN. Metabolic and toxic myelopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(2):427-40.
10. Goh C, Desmond PM, Phal PM. MRI in transverse myelitis. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(6):1267-79.
11. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1714-28. doi: 10.1212/CON.0000000000000250.
12. Marra CM, Castro CD, Kuller L, Dukes AC, Centurion-Lara A, Morton WR, et al. Mechanisms of clearance of *Treponema pallidum* from the CSF in a nonhuman primate model. *Neurology*. 1998;51(4):957-61.
13. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. *Int J Stroke*. 2011;6(2):136-43.
14. Berger JR. Infectious myelopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2011;17(4):761-75.
15. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis*. 2012;39(4):291-7.
16. Uribe CS, García FA. Neurosífilis y efecto prozona. *Rev Neurol*. 1998(27):970-2.
17. He D, Jiang B. Syphilitic myelitis: Magnetic resonance imaging features. *Neurol India*. 2014;62(1):89-91.
18. Shih RY, Koeller KK. Bacterial, fungal, and parasitic infections of the central nervous system: radiologic-pathologic correlation and historical perspectives: from the radiologic pathology archives. *Radiographics*. 2015;35(4):1141-69.
19. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4): 496-513.
20. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [published correction appears in *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(33):924]. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
21. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis. *Jama*. 2014;312(18):1905-17.
22. Chilver-Stainer L, Fischer U, Hauf M, Fux CA, Sturzenegger M. Syphilitic myelitis: rare, nonspecific, but treatable. *Neurology*. 2009;72(7):673-5.