

Tabes dorsal y meningitis sífilítica en paciente con virus de inmunodeficiencia humana

Tabes dorsalis and syphilitic meningitis in a patient with human immunodeficiency virus

Andrea Catalina Nassar Tobón (1), Neiby Johana Rivera Rojas (2), Javier Mauricio Mora Méndez (3), Andrés Mauricio Gómez Suárez (3)

RESUMEN

La neurosífilis es una infección causada por la bacteria *Treponema pallidum*, subespecie pallidum (*T. pallidum*). Se puede presentar en cualquier momento del curso de la sífilis, e ingresa al organismo por la primoinfección derivada de chancro primario sífilítico. La mayoría de los pacientes genera una respuesta inmunológica efectiva que evita el desarrollo de las complicaciones de la infección en el SNC, sin embargo, algunos no eliminan eficazmente tal invasión, por lo cual desarrollan neurosífilis asintomática o sintomática. La enfermedad, en cuanto a su evolución, se divide en etapas tempranas y tardías. Las primeras etapas incluyen meningitis asintomática, meningitis sintomática, goma sífilítica y sífilis meningovascular, mientras que las etapas tardías incluyen demencia parálítica y tabes dorsal. Dado que a la fecha no se cuenta con una prueba altamente específica y sensible, el diagnóstico se basa en la sospecha clínica, estudios serológicos y presencia de anormalidades del LCR. La importancia de su diagnóstico consiste en evitar complicaciones y secuelas potencialmente graves de la evolución de la enfermedad sin tratamiento. El manejo de la neurosífilis se circunscribe a recibir la terapia con penicilina. El seguimiento incluye el seguimiento de las pruebas serológicas y del LCR en pacientes específicos. Los pacientes con coinfección con VIH pueden tener un desarrollo más temprano de las características neurológicas que las personas sin la infección, así como alta probabilidad de una respuesta incompleta al tratamiento. Se presenta el caso de un hombre en la quinta década de la vida con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sin terapia antirretroviral, con cuadro subagudo de fiebre, compromiso de las funciones mentales superiores, pupila de Argyll Robertson, mioclonías y marcha atáxica. Las pruebas treponémicas desarrolladas en la hospitalización fueron positivas, se obtuvo un LCR anormal por la presencia de hiperproteorraquia, así como anticuerpos *antitreponema pallidum* en 6,56 positivos en LCR. Se consideró el diagnóstico de tabes dorsal, por lo que se inició un tratamiento con penicilina cristalina intravenosa, 24 millones de unidades internacionales (UI)/día, durante 14 días, con evolución clínica favorable. Este artículo revisa la definición etiológica, la patogénesis, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la neurosífilis, con especial atención a la presencia de la neurosífilis con la coinfección con VIH y su relevancia para los clínicos en el ámbito de la neurología.

PALABRAS CLAVE: Sífilis; neurosífilis; tabes dorsal; meningitis sífilítica; *Treponema pallidum* (DeCS).

SUMMARY

Neurosyphilis is an infection caused by the bacterium *Treponema pallidum* subspecies pallidum (*T. pallidum*). It can occur at any time during the course of syphilis, and enters the body through the primary infection derived from primary chancre syphilitic, most patients generate an effective immune response that prevents the development of complications of infection in the CNS, however, some patients do not effectively eliminate the invasion to the CNS, thus developing asymptomatic or symptomatic neurosyphilis. It has been divided into early and late stages. The early stages include asymptomatic meningitis, symptomatic meningitis, gum syphilis,

- (1) Especialista en Neurología Clínica, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá. Colombia.
- (2) Especialista en Neurología Clínica, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá. Colombia.
- (3) Especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá. Colombia.
- (4) Residente de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Fundación Universitaria Juan N Corpas. Bogotá. Colombia.

Recibido 22/2/20. Aceptado: 26/11/20.

Correspondencia: Andrea Catalina Nassar Tobón, andrea-nassar@juanncorpas.edu.co

and meningovascular syphilis, while the late stages include paralytic dementia and tabes dorsalis. Since, to date, there is no highly specific and sensitive test, the diagnosis is based on clinical suspicion, serological studies, and the presence of CSF abnormalities. The importance in its diagnosis derives in avoiding the complications and potentially serious sequelae of the evolution of the disease without treatment. The management of neurosyphilis is limited to receiving penicillin therapy. Follow-up includes follow-up of serological and CSF tests in specific patients. Patients with co-infection with HIV may have an earlier development of neurological characteristics than people without the infection, as well as a high probability of an incomplete response to treatment. We present the case of a man in his fifth decade of life with human immunodeficiency virus (HIV) infection without antiretroviral therapy, with subacute fever, compromise of higher mental functions, Argyll Robertson pupil, myoclonus, and ataxic march. The treponemal tests developed in the hospitalization were positive, an abnormal CSF was obtained due to the presence of hyperprotein spinal cord, as well as anti-treponema pallidum antibodies in 6.56 positive in CSF, the diagnosis of tabes dorsalis was considered, for which treatment with penicillin was started intravenous crystalline 24 million international units (IU) day, for 14 days, with favorable clinical evolution. This article reviews the definition of aetiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of neurosyphilis, with special attention to the presence of neurosyphilis with co-infection with HIV and its relevance to clinicians in the field of neurology.

KEYWORDS: Neurosyphilis; tabes dorsalis; syphilitic meningitis; *Treponema pallidum* (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección que puede afectar a diferentes órganos y sistemas y se puede presentar a cualquier edad, es causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* y su principal forma de transmisión es sexual. El diagnóstico se puede hacer luego de tener la sospecha clínica con el uso de pruebas no treponémicas y treponémicas, su tratamiento es económico y de fácil acceso, sin embargo, es un problema de salud pública a escala mundial debido a la alta incidencia que se registra cada año (1-4).

La neurosífilis es el resultado clínico de una infección del sistema nervioso (SN), ha sido motivo de preocupación para la neurología y múltiples especialidades médicas en las últimas décadas debido a su resurgimiento en países de bajos y medianos ingresos, así como en algunas poblaciones de países desarrollados. No obstante, se trata de una enfermedad subdiagnosticada (5), y se puede manifestar clínicamente en cualquier momento después de la infección inicial (6), por lo cual se ha clasificado en neurosífilis temprana, que incluye la meningitis asintomática, la meningitis sintomática, las gomias y la sífilis meningovascular, y neurosífilis tardía, que abarca la parálisis general progresiva y la tabes dorsal. Las formas de sífilis ocular y auditiva hacen parte de la neurosífilis y deben tratarse como tal (1,7).

El diagnóstico de neurosífilis requiere un análisis clínico, estudios serológicos en sangre y líquido cefalorraquídeo, neuroimágenes, así como indagar por la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, en especial la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (7). La neurosífilis es una importante complicación de la sífilis y puede dejar secuelas severas, se debe diagnosticar oportunamente para iniciar un tratamiento temprano con penicilina cristalina endovenosa. A continuación se presenta el caso de

un paciente masculino con VIH, meningitis sifilítica y tabes dorsal. Se hace una revisión actualizada de la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la neurosífilis.

Presentación de caso

Paciente masculino en la quinta década de la vida con antecedente de infección por VIH, diagnosticado durante la hospitalización, sin terapia antirretroviral, infección por *Treponema pallidum* de tiempo desconocido, al parecer tratada con tres dosis de penicilina benzatínica intramuscular, aproximadamente tres semanas antes de la valoración. Ingresó por cuadro clínico de veinte días de evolución consistente en picos febriles no cuantificados, compromiso de las funciones mentales superiores, mioclonías, marcha atáxica y pérdida de peso de cinco kilos, aproximadamente.

Al examen neurológico se encontró alerta, desorientado, bradipsíquico e hipoprosexico, con pupilas mióticas, arreactivas a la luz, pero con cambios durante la acomodación (pupila de Argyll Robertson), mioclonías axiales corticales, tanto positivas como negativas evocadas con el sonido, alteración de la sensibilidad propioceptiva, parestesias en miembros inferiores, dismetría bilateral, marcha tabética y Romberg positivo, sin presencia de signos meníngeos.

Se hicieron pruebas treponémicas y no treponémicas, con títulos serológicos positivos y hallazgos en la punción lumbar que corroboraron infección a nivel del sistema nervioso central (SNC), asociado con compromiso pupilar, de las funciones mentales superiores y de cordones posteriores. Estos hallazgos son congruentes con clínica de neurosífilis debido a tabes dorsal y meningitis sifilítica, por lo tanto, se inició penicilina cristalina intravenosa 24 millones de unidades internacionales (UI)/día, durante 14 días.

Paraclínicos y diagnóstico diferencial

Durante la estancia hospitalaria se realizó hemograma, creatinina, BUN, electrolitos sin alteraciones, títulos séricos de VDRL (prueba no treponémica) positiva en 4 diluciones, FTA-ABS (prueba treponémica) positiva, punción lumbar sin pleocitosis, con hiperproteíorraquia, sin hipoglucoorraquia, cultivo negativo a las 72 horas, ADA y PCR para *Mycobacterium* negativos, VDRL no reactivo en líquido cefalorraquídeo (LCR), pero con anticuerpos *antitreponema pallidum* en 6,56 positivos en LCR, lo que corroboró el diagnóstico. Frente a la infección por retrovirus se documentó carga viral de 9279 copias/ml, conteo de CD4 en 593 cel/mm³, con una relación de CD4/CD8 de 0,100, interpretado por el grupo de infectología como una posible primoinfección por VIH, teniendo en cuenta la preservación de los CD4 frente a una carga viral muy elevada; incluso se llegó a considerar un síndrome retroviral agudo, pero este último no explicaría el compromiso cordonal posterior.

Se solicitaron paraclínicos para descartar otras posibles infecciones por agentes oportunistas, con IgG e IgM para toxoplasma y antígeno para *Cryptococcus neoformans* negativo. Los hallazgos imagenológicos no fueron significativos; inicialmente, con TAC de cráneo simple se pusieron en evidencia ligeros cambios exvacuo, no se apreciaron lesiones intraparenquimatosas, en tanto que la resonancia magnética (RM) de columna torácica mostró un cordón medular de espesor y tamaño normales (figura 1 A, B, C).

Se descartaron otras infecciones oportunistas, teniendo en cuenta la historia clínica, las manifestaciones neurológicas y los hallazgos de laboratorio. Se consideró que el paciente cursó con neurosífilis debido a tabes dorsal y meningitis sífilítica en paciente con VIH, apto para recibir tratamiento con penicilina por 14 días.

Tratamiento y evolución

Debido a la presentación clínica del paciente, la infección demostrada por *Treponema pallidum* a nivel de SNC y los hallazgos semiológicos de compromiso cordonal posterior, se consideró que cursaba con tabes dorsal y meningitis sífilítica. En consecuencia, se planteó un manejo antimicrobiano con penicilina cristalina 24 millones de UI intravenosa durante 14 días, tiempo que cumplió de forma intrahospitalaria. La evolución fue favorable, con evidencia de mejoría franca de sus funciones mentales superiores, marcha más estable con un ligera lateropulsión hacia la derecha. Por mejoría clínica se indicó egreso después de iniciar una terapia antirretroviral con raltegravir, emtricitabina y tenofovir.

DISCUSIÓN

La neurosífilis es producto de una infección por el *Treponema pallidum* a nivel del SNC, sus manifestaciones clínicas



Figura 1. Imágenes de RM de columna dorsal: (A) corte sagital, secuencia T1; (B) corte sagital, secuencia T2; (C) corte sagital, secuencia STIR, se observa cordón medular de espesor y tamaño normales.

Fuente: Reserva de imágenes de radiología Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

son variables e involucran tanto el campo de la neurología como la psiquiatría. El organismo ingresa al SNC por un proceso primario llamado chancro sífilítico, y aunque la mayoría de los pacientes puede establecer una respuesta inmune que elimina eficazmente la invasión del SNC sin complicaciones, a largo plazo una minoría llega a desarrollar la neurosífilis asintomática o sintomática. Las primeras etapas incluyen la meningitis asintomática, la meningitis sintomática, la goma sífilítica y la sífilis meningovascular, mientras que en las etapas tardías se presenta demencia parálitica y tabes dorsal.

La sífilis ocular y la otológica pueden ocurrir en cualquier momento de la infección, pero a menudo acompañan a la meningitis aguda de la neurosífilis temprana. El diagnóstico de neurosífilis sintomática requiere no solo la clínica, sino también los estudios serológicos y la valoración del LCR, mientras que el diagnóstico de neurosífilis asintomática se basa solo en pruebas serológicas y los criterios obtenidos del LCR. Con el aumento de casos de pacientes con VIH, la coinfección con neurosífilis ha ido en aumento exponencial, reto que sugiere pericia en el diagnóstico pues las dos enfermedades pueden estar sobrepuestas clínicamente. Este artículo aborda las manifestaciones, el diagnóstico y el tratamiento de la neurosífilis, con especial relevancia en los pacientes con coinfección con VIH.

PATOGENIA

La sífilis es una enfermedad sistémica infecciosa causada por la bacteria *Treponema pallidum*, un organismo largo, delgado, en forma de espiral que mide 6 a 15 μm de largo, pero solo 0,15 μm de ancho, una longitud por debajo de la resolución de microscopía óptica. El organismo tiene de 5 a 20 espirales regulares y se moviliza utilizando una actividad similar a la de un tornillo rotacional. Cuenta con una capa amorfa de mucopolisacáridos, una capa densa de electrones y una membrana citoplasmática. Tres flagelos que se extienden desde cada extremo del organismo se encuentran entre la membrana externa y la capa densa en electrones. Estos flagelos proporcionan la forma de espiral del organismo y favorecen su desplazamiento.

El *T. pallidum* pertenece a uno de los cinco géneros en el orden *Spirochaetales*, tres de estos géneros son patógenos para hombre, incluido el treponema (sífilis), la leptospira (leptospirosis) y la borrelia (transmitidas por garrapatas y piojos). El *T. pallidum* crece mejor en 3-5% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono en histamina, pero su cultivo in vitro es difícil. La diseminación es hematogena. Poco después de la infección, se produce una espiroquetemia con diseminación de *T. pallidum* a prácticamente cualquier órgano, incluido el SNC.

Tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular participan en la infección. Los anticuerpos contra *T. pallidum* son detectables dentro de los 10 a 21 días de la infección. Las anomalías en el LCR se pueden encontrar en el 16-48% de los casos (1). No se cree que la neurosífilis se desarrolle en ausencia de anomalías en el LCR, sin embargo, la presencia de estas anomalías no necesariamente predice el desarrollo de la neurosífilis. En el momento no se cuenta con una explicación de por qué no existe invasión del SNC por *T. pallidum* en algunos pacientes que cursa con la infección (1).

Históricamente, la comprensión de la patogenia de neurosífilis ha sido limitada por la dificultad de cultivar el *T. pallidum* en un medio artificial (8). No obstante, se sabe que se transmite por trasplante de órganos sólidos, transfusiones sanguíneas, a través de microabrasiones de la piel, membranas mucosas entre personas, o verticalmente. El *Treponema* cruza las barreras vasculares y se une a las células endoteliales para atravesar las uniones estrechas (9). De esta manera, se disemina rápidamente a nivel sistémico y puede afectar cualquier órgano (10-12).

Dos procesos explican la patología de la neurosífilis: (1) la invasión del SNC por *T. pallidum* y (2) la respuesta inmunológica asociada que se produce por esta invasión. En la meningitis sífilítica, los primeros síntomas neurológicos se asocian a la infiltración meníngea por la espiroqueta, así como por la respuesta inmunológica mediada por linfocitos y, en menor medida, de células plasmáticas. Esta infiltración celular afecta los vasos sanguíneos, del tronco encefálico y la médula espinal a lo largo de los espacios Virchow-Robin, lo que genera necrosis e infiltración de la íntima de los pequeños vasos meníngeos. Las etapas tardías de la neurosífilis se pueden dividir en la forma meningovascular y la enfermedad parenquimatosa. La lesión clásica es una endarteritis obliterante de vasos medianos y grandes.

El engrosamiento fibroblástico de la íntima y el adelgazamiento de la media de los vasos pequeños se refieren como arteritis de Nissl-Alzheimer. También se observa la presencia de las gomas sífilíticas, las cuales pueden ser de varios tamaños; las gomas son lesiones gruesas, duras, con componentes parecidos a la trabécula fibrosa, con infiltración de linfocitos y células plasmáticas. Los treponemas rara vez se observan en la goma. La neurosífilis parenquimatosa se caracteriza por la tabes dorsal y la paresia general. La patología de la tabes dorsal predomina en las raíces dorsales y las columnas posteriores de los niveles torácico inferior y lumbosacro.

Aunque no se conoce la etiología, se cree que se debe básicamente a la afectación de las fibras de la raíz dorsal. En la paresia, el cerebro está atrófico y las meninges engrosadas; las estructuras más afectadas son la corteza cerebral,

el cuerpo estriado y el hipotálamo (1). La corteza cerebral se ve afectada por la pérdida neuronal acompañada de la afectación de los astrocíticos y la proliferación microglial. El *T. pallidum* puede hallarse en la corteza cerebral. La neurosífilis es de carácter agudo, subagudo y crónico; sus manifestaciones incluyen un amplio espectro de síndromes, por lo que es importante tener una alta sospecha diagnóstica.

EPIDEMIOLOGÍA

Los casos de sífilis primaria y secundaria han aumentado en Estados Unidos desde el año 2000, con una incidencia de 9,5 casos por 100.000 personas en el año 2017 (13). El 68% de los pacientes fueron hombres, 46% personas con VIH (14). La incidencia de la neurosífilis ha sido estimada en 0,47 a 2,1 casos por 100.000 habitantes (14, 15). En algunas series reportan que la mitad de los pacientes con sífilis temprana han sido coinfectados con VIH, y en esta población se estima que la neurosífilis puede ocurrir dos veces más que en personas sin VIH (16). En Colombia la sífilis es endémica en algunas regiones, debido a la alta incidencia en el embarazo, con reportes de 2,43 casos de sífilis congénita por 100.000 nacidos vivos en el año 2013 (17). La neurosífilis no es de notificación obligatoria por lo que en el país no hay datos estadísticos al respecto.

Manifestaciones clínicas de la sífilis

La infección por *T. pallidum* sigue diferentes etapas clínicas. La sífilis primaria se caracteriza por la presencia de una lesión ulcerada e indolora que tiene bordes firmes y es llamada chancro. Esta lesión se desarrolla en el sitio, por la inoculación de las membranas de la epidermis o mucosas, y se acompaña de una adenopatía regional. Ocurre aproximadamente tres semanas después de la infección, aunque el tiempo de la presentación clínica puede variar de tres a noventa días. La presencia de la manifestación clínica está sujeta a la cantidad del inóculo. Aunque la lesión es una manifestación local, las espiroquetas pueden diseminarse en sangre y LCR aun en etapas tempranas. La sífilis secundaria se desarrolla entre dos y ocho semanas después de la aparición del chancro y es atribuible a la bacteriemia.

Lo más llamativo es la aparición de una erupción maculopapular o pustulosa que a menudo afecta las palmas y las plantas, así como parches mucosos y alopecia. Las manifestaciones constitucionales son la presencia de adenopatías difusas, iridociclitis, hepatitis, síndrome nefrótico, periostitis y artritis. En esta fase de la enfermedad se produce una meningitis aséptica sintomática en hasta el 5% de los pacientes con sífilis secundaria. La sífilis latente, una fase inactiva de la sífilis que precede el desarrollo de complicaciones terciarias, se divide en temprana (dentro de los dos años de la infección) y tardía (más de dos años).

La sífilis terciaria se caracteriza por complicaciones en piel, óseas, cardiovasculares y neurológicas. Las complicaciones neurológicas clínicamente evidentes afectan a menos del 10% de los pacientes no tratados (1).

La neurosífilis es producto de complicaciones neurológicas debido a la infección por *T. pallidum* y se puede presentar tanto en la sífilis temprana como en la tardía. En la actualidad, la forma más común de neurosífilis diagnosticada es la neurosífilis asintomática; se trata de pacientes que acuden a valoración médica por la presencia de pruebas treponémicas positivas en ausencia de síntomas neurológicos. Los signos y los síntomas de las neurosífilis pueden dividirse en neurosífilis temprana, cuando las manifestaciones clínicas se presentan semanas a meses después de la infección inicial, e incluye la neurosífilis asintomática, las gomas y la meningovascular, y neurosífilis tardía, que se presenta años a décadas después de la infección inicial e incluye neurosífilis parética y tabes dorsal (figura 2) (7,18).

Entre los trastornos sintomáticos de la neurosífilis se encuentra la meningitis sifilítica, que habitualmente ocurre dentro de los doce primeros meses de la infección y puede acompañar las características de la sífilis secundaria. Se caracteriza por dolores de cabeza, meningismo, afectación de pares craneales (VII, VIII, VI y II), hipoacusia, tinnitus y vértigo; pueden observarse de forma aislada o en combinación en más del 40% de los pacientes con sífilis secundaria (1). Pueden presentarse problemas de visión (19) secundarios a coriorretinitis, retinitis, neuropatía óptica, quiasma óptico o enfermedad del tracto óptico. Los síntomas de meningitis sifilítica incluyen dolor de cabeza, fotofobia y rigidez en el cuello. Otros pacientes pueden presentar clínicamente un compromiso encefalopático difuso, hipertensión endocraneana, convulsiones, afasia y hemiplejía (20).

La sífilis meningovascular ocurre típicamente de seis a siete años después de la infección inicial, pero puede ocurrir tan pronto como seis meses luego de la infección primaria (1). La meningomielitis sifilítica se caracteriza por debilidad progresiva, parestesias de los miembros inferiores, incontinencia intestinal y de vejiga, y, posteriormente, paraplejía. El síndrome de médula espinal asociado con la neurosífilis parenquimatosa es el tabes dorsal, trastorno que puede desarrollarse hasta 15 a 30 años después de la infección y se caracteriza por la presencia de dolores punzantes que suelen afectar las piernas y el abdomen; se puede desencadenar por el tacto.

Las anomalías pupilares se observan en más del 90% de los pacientes; el hallazgo característico es la presencia de las pupilas de Argyll Robertson, las cuales se caracterizan por la presencia de pupilas mióticas, irregulares, que exhiben la característica de disociación-luz cerca. La marcha es atáxica

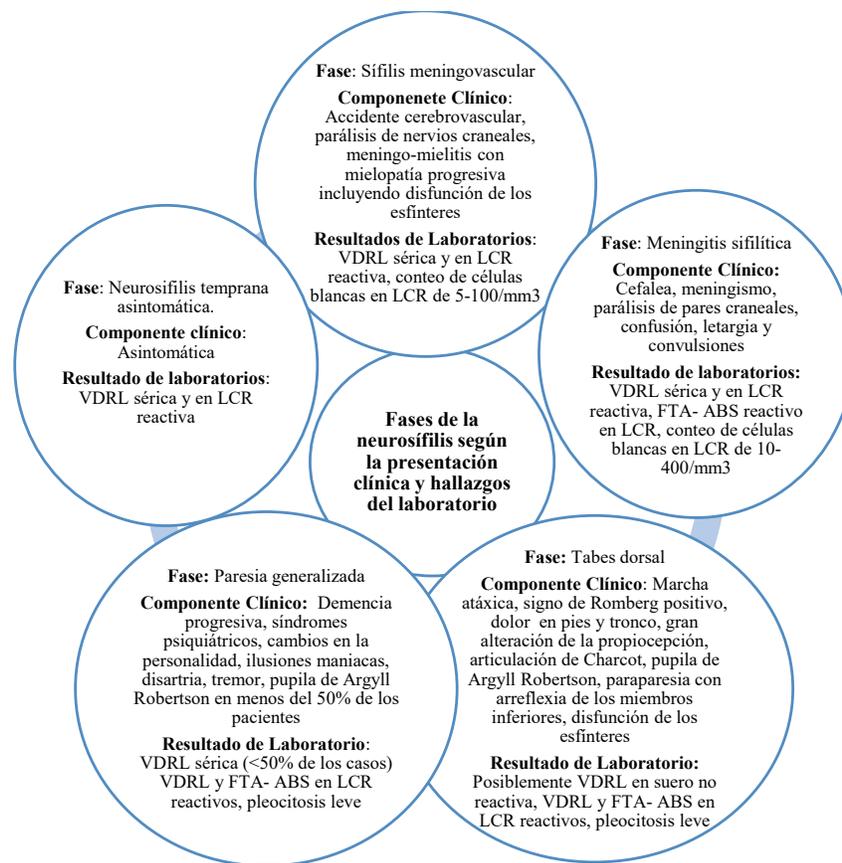


Figura 2. Fases de la neurosífilis según la manifestación clínica y los hallazgos paraclínicos.

Fuente: Adaptado de (18)

y la prueba de Romberg suele ser positiva considerándose sinónimo de esta patología (20). La afectación sensorial conduce al desarrollo de articulaciones de Charcot, principalmente las rodillas, y úlceras perforantes de los dedos y las plantas de los pies. Se puede demostrar la alteración de la sensación de dolor profundo por la ausencia de respuesta al apretar el testículo (signo de Pitre), el nervio cubital (signo de Biernacki) o el tendón de Aquiles (signo de Abadie).

Los pacientes pueden tener impotencia y disfunción de la vejiga, los reflejos de los miembros inferiores están ausentes, en tanto que en el nervio óptico con frecuencia se observa atrofia. La paraparesia también puede verse como una consecuencia de la disección aórtica sífilítica (21). La paresia general es una manifestación de parenquimatoso de la neurosífilis y por lo general se desarrolla después de un periodo de 15-30 años desde el momento de la primoinfección. Se caracteriza por la presencia de síntomas psiquiátricos agudos, como labilidad emocional, paranoia, ilusiones, delirios de grandeza, alucinaciones y comportamiento inapropiado (22), además de un deterioro

cognitivo progresivo, temblores de la lengua y posturales de las extremidades, hiperreflexia y disartria.

Las imágenes de la RM de cerebro de pacientes con paresia general han demostrado atrofia de la corteza frontal y temporal, asociada con gliosis subcortical y aumento de ferritina en los ganglios basales (23). En algunas ocasiones se pueden observar gomas en el SNC, las cuales pueden resultar en manifestaciones neurológicas focales, convulsiones o aumento de la presión intracraneal. Las gomas que afectan la médula espinal resultan en cuadriparesia cuando se localizan en la zona cervical o en progresiva paraparesia si se encuentran en la zona torácica.

La sífilis con infección por VIH parece ser no solamente más agresiva, sino también la más difícil de tratar (23). En estos pacientes la infección suele presentarse con menor tiempo de latencia, teniendo en estadios agudos manifestaciones como la sífilis meningovascular y la paresia general, incluso en pacientes que ya han recibido tratamiento (24). Otras manifestaciones inusuales de sífilis son la fiebre inexplicable, neuritis óptica bilateral con ceguera, parálisis de

Bell, pérdida de la audición neurosensorial bilateral severa, meningomielitis sífilítica y polirradiculopatía sífilítica (1). El síndrome de reconstitución inmune (IRIS) se puede observar con la sífilis por el retorno del recuento de los linfocitos CD4 (1,25).

DIAGNÓSTICO

Pruebas serológicas y LCR

En la sífilis primaria y secundaria, el *T. pallidum* puede demostrarse mediante el uso de microscopía de campo oscuro de las lesiones en piel y de las membranas mucosas. El diagnóstico de neurosífilis depende de los hallazgos clínicos, las pruebas serológicas y el test confirmatorio en LCR. Las pruebas serológicas para sífilis se dividen en treponémicas y no treponémicas (figura 3) (7,18).

Hay dos categorías de estudios serológicos:

1. Pruebas no treponémicas, las cuales son pruebas de floculación que utilizan cardiolipina, lecitina y colesterol como antígenos. Incluyen el VDRL, la reagina plasmática rápida, Wasserman y Kolmer.
2. Pruebas treponémicas, que se basan en la presencia de antígenos específicos treponémicos. Incluyen la fluorescente prueba de absorción de anticuerpos treponémicos, el ensayo de microhemaglutinación, la prueba

treponémica de hemaglutinación para sífilis y la prueba de inmovilización treponémica.

A la fecha no existe un “estándar de oro” para el diagnóstico de esta enfermedad. La fragilidad del *T. pallidum* puede conllevar una baja sensibilidad de las pruebas. La presencia de un VDRL reactivo en el LCR es específico, con informes raros de falsos positivos, pero la prueba no es lo suficientemente sensible para excluir el diagnóstico de neurosífilis sobre la base de un resultado negativo. El VDRL sérico es positivo en el 72% de los pacientes con sífilis primaria, casi el 100% de los pacientes con sífilis secundaria, el 73% de los pacientes con sífilis latente y el 77% de aquellos con sífilis terciaria (1). Por tanto, como hasta una cuarta parte de los pacientes con neurosífilis se prevé que tenga un VDRL sérico negativo (1). En algunos casos, el VDRL falsamente negativo es la consecuencia del “fenómeno prozona”, en el que títulos elevados del anticuerpo impiden la formación del antígeno-anticuerpo que se necesita para visualizar una prueba positiva (26).

La prueba VDRL en LCR es demasiado insensible para descartar el diagnóstico de neurosífilis, por tanto, la presencia de un VDRL reactivo en LCR establece tal diagnóstico. La frecuencia con que el VDRL es negativo en el LCR no se conoce, pero se ha estimado que supera el 25% (1). La neurosífilis debe diagnosticarse en cualquier persona con

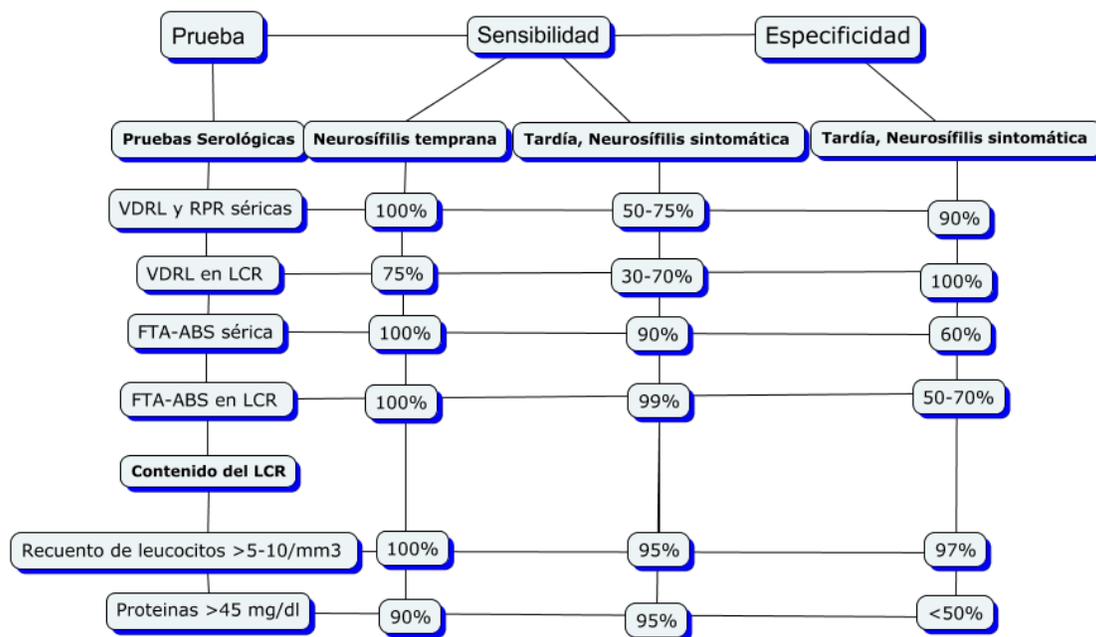


Figura 3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio para neurosífilis
Fuente: Adaptado de (18).

serologías reactivas para una prueba treponémica que se produce en asociación con un VDRL reactivo en LCR. En pacientes con evidencia serológica de sífilis y una o más de las siguientes anomalías en su LCR debe considerarse un diagnóstico de neurosífilis: pleocitosis mononuclear, proteína elevada, inmunoglobulina G aumentada o presencia de bandas oligoclonales.

Es importante tener en cuenta los falsos positivos, pues incluso la contaminación del LCR con sangre puede generar contaminación del LCR con resultados erróneos. Otros estudios de LCR, no ampliamente utilizados pero tal vez útiles para el diagnóstico, son el índice de hemaglutinación treponémica del pallidum, una prueba mayor o igual a 100 (TPHA índice^{1/4}CSF títulos TPHA LCR albúmina [mg / dL 103] / albúmina sérica [mg / dL]) y el índice TPHA-IgG ≥ 3 (índice TPHA-IgG^{1/4}CSF TPHA-IgG título / título total de IgG en LCR TPHA-IgG / IgG total en suero). Asimismo, ya se puede tomar PCR para el *T. pallidum* en LCR y los anticuerpos monoclonales (27).

En los pacientes infectados por el VIH sospechosos de tener neurosífilis, a pesar de que el VDRL del LCR sea negativo, se puede tomar la prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes en LCR, que es 100% sensible (28). Se debe tener precaución al interpretar el LCR en pacientes con coinfección por VIH, pues pueden hacerse los mismos hallazgos en el citoquímico de infección por neurosífilis. Ahora bien, la punción lumbar en el paciente infectado por el VIH con evidencia serológica de sífilis podría considerarse para aquellos pacientes con manifestaciones neurológicas o una reagina plasmática rápida sérica superior a 1:32. Se ha propuesto un esquema para el diagnóstico de neurosífilis ante la infección del VIH (tabla 1).

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Los cambios radiológicos evidentes en los pacientes con neurosífilis incluyen realce meníngeo, hidrocefalia, gomas, periostitis, atrofia cerebral generalizada y enfermedad cerebrovascular. Las gomas son avasculares, de base dural, con edema circundante que en la RM es característicamente isoíntenso en T1 e hiperintenso en T2. Se puede observar realce de contraste y cola dural (1). En raras ocasiones, el aspecto radiográfico de esta enfermedad puede simular la aparición de hidrocefalia normotensiva y encefalitis por herpes. La resonancia magnética también puede poner en evidencia múltiples lesiones de sustancia blanca bilaterales, las cuales pueden involucrar las regiones periventriculares y subcorticales profundas (29). La angiografía de la neurosífilis es inespecífica. Los vasos grandes pueden presentar segmentos de constricción u oclusión (29). Es posible que algunas lesiones tengan significado clínico; se ha observado que las lesiones en los lóbulos temporales, particularmente

Tabla 1. Diagnóstico de neurosífilis en pacientes con infección por VIH

Neurosífilis definida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serología treponémica en sangre positiva, por ejemplo, FTA-ABS, MHA-TP, etc. 2. VDRL de LCR positivo
Probable neurosífilis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serología treponémica en sangre positiva 2. VDRL de LCR negativo 3. Pleocitosis mononuclear de CSF (> 20 células/mm³) o proteína en LCR positiva (> 60 mg/dL) 4. Complicaciones neurológicas compatibles con neurosífilis, como parálisis de pares craneales, accidente cerebrovascular o evidencia de sífilis oftalmológica
Posible neurosífilis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serología treponémica en sangre positiva 2. VDRL de LCR negativo 3. Pleocitosis mononuclear de CSF (> 20 células /mm³) o proteína en LCR positiva (> 60 mg/dL) 4. No compatible con complicaciones neurológicas u oftalmológicas con sífilis

Fuente: (1)

en las regiones mesiales, en T2 y en FLAIR, se han descrito en pacientes con paresia general (30).

TRATAMIENTO

En la práctica clínica se ha demostrado que la penicilina sigue siendo el tratamiento de primera línea. El *T. pallidum* es muy sensible a la penicilina, sin embargo, el régimen sigue siendo cuestionable, debido a la ausencia de estudios prospectivos controlados, aleatorizados, que permitan definir la dosis y la duración del tratamiento en la neurosífilis. El nivel treponémico de la penicilina es de 0,03 mg/ml, y cuando los niveles de penicilina se vuelven subterapéuticos, las espiroquetas comienzan a regenerarse en un plazo de dieciocho a veinticuatro horas. La neurosífilis, por tanto, requiere diferentes terapias. El centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) ha recomendado el tratamiento de la sífilis primaria y secundaria con una dosis de 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica por vía intramuscular, a intervalos semanales durante tres semanas (31), pero los niveles de penicilina registrables en el LCR durante el tratamiento no alcanzan un nivel treponémico (1).

La concentración de la penicilina en el LCR es típicamente inconmensurable, tal vez no exceda los 0,0005 mg/mL, que es del 1 al 2% de los niveles séricos. La CDC también recomienda un régimen para manejo de la neurosífilis. La neurosífilis ocular debe tratarse con penicilina G cristalina acuosa, dieciocho a veinticuatro millones de unidades por diez a catorce días. Un tratamiento alternativo es la penicilina procaína 2,4 millones de unidades por vía intramuscular (IM), diariamente, durante diez a catorce días, más probenicida 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante diez a catorce días. Un régimen recomendado para la neurosífilis es bencilpenicilina doce a veinticuatro millones de unidades para dieciocho a veintidós días, mientras que otra recomendación es una combinación de penicilina procaína 1,2 a 2,4 millones de unidades IM y probenicida 500 mg durante diez a diecisiete días. El régimen de tratamiento para la neurosífilis debe ser de doce a veinticuatro millones de unidades de penicilina acuosa cristalina, administrado por vía intravenosa a diario (dos a cuatro millones de unidades cada cuatro horas), por un periodo de diez a catorce días. La penicilina debe administrarse a intervalos de no menos de cuatro horas para mantener niveles treponémicos en sangre, de forma constante. Para pacientes alérgicos a la penicilina, la CDC 2010 sugiere el manejo con ceftriaxona 2 g IV o IM al día para catorce días (31-34). Del mismo modo, las directrices de la Organización Mundial de la Salud del 2008 para el tratamiento de la sífilis en Europa recomiendan doxiciclina 200 mg, dos veces al día durante veintiocho días (33). Otras fuentes han recomendado 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante treinta días, sin embargo esta no se difunde fácilmente en el cerebro y LCR, y su eficacia no se ha demostrado en el tratamiento de la neurosífilis (33,34).

La CDC recomienda el mismo tratamiento de neurosífilis en pacientes infectados por el VIH. Por ejemplo, un estudio encontró una tasa de falla del 23% en pacientes infectados por el VIH con sífilis latente o neurosífilis asintomática tratada con ceftriaxona; generalmente, se administra como 1 g al día IV o IM durante diez a catorce días (31,32,35). El tratamiento de la neurosífilis puede causar reacciones adversas conocidas. Por ejemplo, la reacción de Jarisch-Herxheimer, que es una reacción sistémica debido a una rápida disolución de los treponemas, la cual varias horas después del inicio del tratamiento y se caracteriza por la presencia de fiebre y escalofríos, cefalea, taquicardia, rash, mialgias e hipotensión; ocasionalmente, deterioro neurológico y convulsiones (36).

La OMS 2008 recomienda para su manejo prednisona 20 a 60 mg al día durante tres días, comenzando el día anterior al tratamiento antitreponémico. Incluso con el tratamiento adecuado, los déficits neurológicos pueden o no mejorar; es de vital importancia el seguimiento de las

anomalías del LCR. El LCR debe examinarse al final del tratamiento y cada seis meses durante dos a tres años. El recuento de leucocitos debe volver a la normalidad dentro de un año de tratamiento (generalmente seis meses), en tanto que el nivel de proteínas debería volver a la normalidad en los siguientes dos años de que este culmine. La mejoría del VDRL en LCR es paralela a su resolución en el suero (34).

La conversión en suero del VDRL o la prueba rápida de reagina plasmática (RPR) a no reactivo puede ocurrir dentro de un año después del tratamiento de la sífilis primaria, dentro de los dos años posteriores al tratamiento de la sífilis secundaria, y dentro de los cinco años posteriores al tratamiento de la sífilis latente. La presencia de VDRL o RPR sérico persistentemente positivo sugiere una infección persistente, reinfección o una prueba biológica de falso positivo. La CDC recomienda un nuevo tratamiento si en el LCR el recuento de células o de proteínas no es normal después de dos años. Por su parte, la OMS recomienda retratamiento si no hay una disminución de cuatro veces en VDRL o RPR (18,33,34).

En los pacientes con VIH, la interpretación del LCR debe revisarse con cuidado, debido a la presencia de pleocitosis e hiperproteínoorraquia propia de la infección; estos pacientes requieren seguimiento continuo, dado el riesgo de recaída. La sífilis óptica es relativamente refractaria a los regímenes de tratamiento. En este caso se recomienda la terapia durante seis semanas a tres meses con doce a veinticuatro millones de unidades de penicilina cristalina acuosa al día o terapia oral con 3,5 g de amoxicilina y 1,0 g de probenicid diario; además, prednisona 30 a 60 mg/ día, en combinación con el manejo antibiótico. La neuritis óptica también puede incluir un ensayo de corticosteroides orales, por ejemplo, prednisona 60 mg/ día durante dos a cuatro semanas, además del uso de los antibióticos (33).

La sífilis típica, primaria y secundaria, se maneja con penicilina intravenosa. La penicilina G cristalina intravenosa (dieciocho a veinticuatro millones de unidades por día, administradas tres a cuatro millones de unidades, cada cuatro horas, o veinticuatro millones de unidades por día en infusión continua por diez a catorce días), o penicilina G procaínica (2,4 millones de unidades por día), más probenicid (500 mg oral, cuatro veces por día), por diez a catorce días (18), son las opciones de manejo que se usan en Colombia.

Las recomendaciones de tratamiento de los Estados Unidos (18,31), el Reino Unido (33) y Europa (34) difieren un poco (tabla 2).

CONCLUSIONES

La neurosífilis es una importante complicación de la sífilis, cada vez más común, teniendo en cuenta la incidencia

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento para neurosífilis temprana y tardía según área geográfica

Área geográfica	Manejo de tratamiento
Estados Unidos CDC (31) 	Penicilina G cristalina intravenosa dieciocho a veinticuatro millones de unidades por día, administradas tres a cuatro millones de unidades, cada cuatro horas, o veinticuatro millones de unidades por día en infusión continua por diez a catorce días, o penicilina G procaínica 2,4 millones de unidades por día, más probenecid, 500 mg oral, cuatro veces por día.
Reino Unido (33) 	Penicilina G procaínica, 1,8-2,4 millones de unidades IM cada veinticuatro horas, más probenecid, 500 mg oral, cuatro veces por día, por catorce días. También sugieren 40-60 mg días por tres días de prednisolona, veinticuatro horas.
Europa (34) 	Penicilina benzatínica, tres a cuatro millones de unidades IV cada cuatro horas por diez a catorce días; penicilina G procaínica, 1,8-2,4 millones de unidades IM cada veinticuatro horas, más probenecid 500 mg oral, cuatro veces por día, por diez a catorce días.

Fuente : Adaptado de (18).

del VIH, por lo que se debe tener en cuenta en los diagnósticos diferenciales en pacientes con factores de riesgo, con síntomas tales como cefalea crónica, meningitis aséptica, accidente cerebrovascular agudo, sin factores de riesgo cardiovascular, deterioro cognitivo, alteración pupilar y ataxia sensitiva, entre otros. Se debe sospechar coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual. Su diagnóstico se hace con pruebas no treponémicas positivas, acompañando de la confirmación de pruebas treponémicas. El tratamiento consiste en penicilina.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al grupo de docencia e investigación, a la dirección científica y general del Hospital Universitario Clínica San Rafael, así como al departamento de Medicina Interna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Esta investigación fue financiada por los investigadores.

REFERENCIAS

- Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. En: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 13 de diciembre de 2020]. p. 1461-72. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040887000985>
- Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of Syphilis: A Systematic Review. JAMA. 2014;312(18):1905.
- World Health Organization. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS 2016–2021. 2016;1-64.
- Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Clinical Infectious Diseases. 2011;53(suppl_3):S59-63.
- Yanhua W, Haishan S, Le H, Xiaomei Z, Xinru C, Ling L, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of general paresis misdiagnosed as primary psychiatric disease. BMC Psychiatry. 2016;16(1):230.
- Bhai S, Lyons JL. Neurosyphilis Update: Atypical is the New Typical. Curr Infect Dis Rep. 2015;17(5):20.
- Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis. Semin Neurol. 2019;39(04):448-55.

8. Edmondson DG, Hu B, Norris SJ. Long-Term In Vitro Culture of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *mBio*. 2018;9(3):e01153-18. /mbio/9/3/mBio.01153-18.atom.
9. Thomas DD, Navab M, Haake DA, Fogelman AM, Miller JN, Lovett MA. *Treponema pallidum* invades intercellular junctions of endothelial cell monolayers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(10):3608-12.
10. Lukehart SA. Invasion of the Central Nervous System by *Treponema pallidum*: Implications for Diagnosis and Treatment. *Ann Intern Med*. 1988;109(11):855.
11. Baker-Zander SA, Lukehart SA. Macrophage-Mediated Killing of Opsonized *Treponema pallidum*. *Journal of Infectious Diseases*. 1992;165(1):69-74.
12. Marra CM, Tantaló LC, Sahi SK, Dunaway SB, Lukehart SA. Reduced *Treponema pallidum* -Specific Opsonic Antibody Activity in HIV-Infected Patients With Syphilis. *J Infect Dis*. 2016;213(8):1348-54.
13. Braxton J, Davis D, Emerson B, Flagg E, Grey J, Grier L, et al. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. 2017;1-142.
14. Daey Ouwens IM, Koedijk FDH, Fiolet ATL, van Veen MG, van den Wijngaard KC, Verhoeven WMA, et al. Neurosyphilis in the mixed urban-rural community of the Netherlands. *Acta Neuropsychiatr*. 2014;26(3):186-92.
15. Conde-Sendín MÁ, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA-M. Current Clinical Spectrum of Neurosyphilis in Immunocompetent Patients. *Eur Neurol*. 2004;52(1):29-35.
16. de Voux A, Kidd S, Torrone EA. Reported Cases of Neurosyphilis Among Early Syphilis Cases—United States, 2009 to 2015: Sexually Transmitted Diseases. 2018;45(1):39-41.
17. Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosífilis: un problema antiguo que no pierde actualidad. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2017;46:69-76.
18. Ropper AH. Neurosyphilis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1358-63.
19. Oette M, Hemker J, Feldt T, Sagir A, Best J, Häussinger D. Case Report: Acute Syphilitic Blindness in an HIV-Positive Patient. *AIDS Patient Care and STDs*. 2005;19(4):209-11.
20. Pearce JMS. Romberg and His Sign. *Eur Neurol*. 2005;53(4):210-3.
21. Kellett MW, Young GR, Fletcher NA. Paraparesis Due to Syphilitic Aortic Dissection. *Neurology*. 1997;48(1):221-3.
22. Roberts MC, Emsley RA, Jordaan GP. Screening for syphilis and neurosyphilis in acute psychiatric admissions. *SAMJ*. 1992;82:16-8.
23. Zifko U, Zier G, Schindler DWE. MRI in patients with general paresis. *Neuroradiology*. 1996;38:120-3.
24. Katz KA, Pillay A, Ahrens K, Kohn RP, Hermanstyn K, Bernstein KT, et al. Molecular Epidemiology of Syphilis—San Francisco, 2004–2007: Sexually Transmitted Diseases. 2010;660-3.
25. Johns D, Tierney M, Donna Felsenstein. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1987;316(25):1569-72.
26. Smith JL, Byrne SF. Syphiloma/Gumma of the Optic Nerve and Human Immunodeficiency Virus Seropositivity. *Journal of Clinical Neuro-ophthalmology*. 1990;10(3):175-84.
27. Kwang K, Geol M, Bock J. Production and characterization of monoclonal antibodies to *Treponema pallidum*. *Journal of Dermatological Science*. 1992;26-32.
28. Marra CM, Sahi SK, Tantaló LC, Godornes C, Reid T, Behets F, et al. Enhanced Molecular Typing of *Treponema pallidum*: Geographical Distribution of Strain Types and Association with Neurosyphilis. *J INFECT DIS*. 2010;202(9):1380-8.
29. Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH, Lawrence D. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol*. 2018;18(3):211-8.
30. Chen C-W, Chiang H-C, Chen P-L, Hsieh PF, Lee Y-C, Chang M-H. General Paresis with Reversible Mesial Temporal T2-weighted Hyperintensity on Magnetic Resonance Image: A Case Report. 2005;14(4):5.
31. Frieden I, Jaffe H, Cono J, Richards C, Iademarco M. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(3):1-135.
32. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *The American Journal of Medicine*. 1992;93(5):481-8.
33. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016;27(6):421-46.
34. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Típlica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1581-93.
35. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson G, Haslett JPA, et al. A Pilot Study Evaluating Ceftriaxone and Penicillin G as Treatment Agents for Neurosyphilis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(3):540-4.
36. Fathilah J, Choo M. The Jarisch-Herxheimer Reaction in Ocular Syphilis. *Med J Malaysia*. 2003;58(3):437-9.