

Neurosífilis e infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Una puesta al día

Carlos Silva R.⁽¹⁾, Gabriel Abudinén A.⁽¹⁾, Julio Espinoza Y.⁽¹⁾, Sebastián Gutiérrez F.⁽²⁾

⁽¹⁾*Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCH.*

⁽²⁾*Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.*

SUMMARY

Medical literature shows that the co-infection of syphilis and human immunodeficiency virus (HIV) is increasing dramatically worldwide. HIV infection and syphilis have a synergistic relationship. Syphilis increases the risk of HIV transmission and acquisition, while HIV affects the presentation, diagnosis, progression and response to syphilis treatment. The diagnosis of syphilis is made with a non-treponemal reactive test (VDRL or RPR) confirmed with a treponemal test (FTA-ABS or MHA-TP). The opportune diagnosis of neurosyphilis is essential, particularly in the asymptomatic stages, given the high risk of serious sequels and lethality. All patients co-infected with HIV and syphilis with neurological symptoms must be studied with PL and other complementary tests. There is controversy about when to perform a lumbar puncture in co-infected patients who do not have neurological symptoms. However, there is consensus that a CD4 count lower than 350/ μ l or RPR title greater than 1/32 has indication for the study of cerebrospinal fluid. Therapy with penicillin G in high doses is the treatment of choice, in addition to clinical and serological follow-up that must be done to these patients.

Fecha recepción: septiembre 2018 | Fecha aceptación: abril 2019

INTRODUCCIÓN

El agente causal de la sífilis es el *Treponema pallidum*, perteneciente al orden *Spirochaetales*.

La literatura médica muestra que el número de casos de esta enfermedad está aumentando en el mundo, particularmente entre hombres infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que tienen sexo con hombres^(1,2). Asimismo, muchos de los individuos que adquirieron el

VIH, continuaron con comportamientos de actividad sexual no segura y los expuso al riesgo de enfermedades de transmisión sexual (ETS)^(3,4). La situación de Chile coincide con lo informado por la literatura internacional⁽⁵⁾.

La coinfección por el *Treponema pallidum* y el VIH es frecuente^(2,5,6). Por otro lado, la infección por el VIH y la sífilis tienen una relación sinérgica. La lúes aumenta el riesgo de transmisión del VIH y este último altera el curso natural de la sífilis⁽⁶⁾.

La neurosífilis (NS) es consecuencia de la invasión del *Treponema pallidum* al sistema nervioso (SN)⁽⁶⁾.

Los enfermos con VIH y sífilis tienen una mayor probabilidad de desarrollar una NS comparados con los individuos inmunocompetentes⁽⁶⁾. Además, la ausencia de síntomas y/o signos neurológicos determinan un retraso en el diagnóstico de la NS, condición de buen pronóstico si es tratada precozmente⁽⁶⁾.

Los objetivos de esta revisión son dar las pautas para un diagnóstico oportuno de la NS en pacientes infectados con el VIH, realizar la búsqueda dirigida de la NS en esta población de enfermos y entregar los actuales esquemas de tratamiento de la NS y posterior monitorización.

SÍFILIS

La infección sifilítica involucra los siguientes estadios:

Sífilis primaria

La fase primaria se caracteriza por una lesión ulcerosa, única e indolora (chancro) y constituye la puerta de entrada del *Treponema pallidum*. Esta etapa dura entre tres a seis semanas y es autolimitada⁽⁶⁾.

Sífilis secundaria

Si el enfermo no recibe el tratamiento antibiótico *ad hoc*, pasa a la etapa secundaria. Se presenta después de un promedio de doce semanas y es característico un exantema que afecta al tronco, la palma de las manos y la planta de los pies. Puede acompañarse de un condiloma lata, lesión que se presenta en la región genitoanal⁽⁶⁾.

Sífilis latente

El no tratar la sífilis primaria y secundaria implica que el enfermo pasa a una etapa latente. Se divide

en precoz y tardía, y el tiempo para la primera se ha definido en dos años⁽⁶⁾.

Sífilis terciaria

Se estima que un tercio de los pacientes evoluciona a una lúes terciaria en un tiempo estimado entre los veinte y cuarenta años. En esta etapa de la enfermedad se presenta la sífilis cardiovascular, la goma, la parálisis general y la tabes dorsal⁽⁶⁾.

Diagnóstico de laboratorio de la sífilis

1. Estudio microscópico: la sífilis genital puede ser diagnosticada por un estudio de la lesión primaria o chancro. La microscopía de campo oscuro permite detectar al *Treponema pallidum*. Esta técnica es aún usada en los policlínicos de ETS^(4,6).
2. Pruebas sanguíneas: el diagnóstico de sífilis se realiza con pruebas serológicas.
 - a) Pruebas serológicas no treponémicas. Son pruebas de floculación. Las cardiolipinas, la lecitina y el colesterol son los antígenos determinantes. Ejemplos de estas categorías son el VDRL (*venereal disease research laboratory*) y la RPR (*rapid plasma reagin*)⁽⁷⁾. Estas pruebas no son específicas y tienen falsos positivos y negativos⁽⁷⁾.
 - b) Pruebas serológicas treponémicas. Las pruebas treponémicas dependen de componentes celulares antigénicos específicos de la bacteria. Ejemplos de estas son el FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody absorption test*) y el MHA-TP (*microhemagglutination-treponema pallidum*)⁽⁷⁾. Así, para la confirmación de sífilis se requiere de la positividad de una prueba treponémica. No obstante, se debe tener presente que estas permanecen positivas de por vida, independiente de la curación de la sífilis^(6,7).

El VDRL sérico es reactivo en el 72% de los pacientes con una sífilis primaria, casi en el 100% de los enfermos con una sífilis secundaria, el 73% de los individuos con una sífilis latente y el 77% de los pacientes con una sífilis terciaria^(4,7). Se estima que hasta un cuarto de los enfermos con NS tienen un VDRL sérico no reactivo^(4,7). En algunos casos, el VDRL falsamente no reactivo es la consecuencia del fenómeno de prozona. Aquí, los altos títulos de anticuerpos impiden la formación del complejo antígeno-anticuerpo que se necesita para visualizar una prueba de floculación reactiva⁽⁸⁾.

NEUROSÍFILIS

La NS es causada por la penetración del *Treponema pallidum* en el SN. Puede afectar al cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos, destacando el compromiso del VIII nervio (otolúes) y la retina (Tabla 1)⁽⁶⁾.

Aproximadamente, entre el 25% y el 40% de los pacientes presentan invasión al sistema nervioso central (SNC), generalmente durante la etapa pri-

Tabla 1. Manifestaciones de la NS

Meningitis aséptica
Deterioro cognitivo
Accidente cerebro-vascular
Cefalea
Convulsiones
Neuropatía craneal múltiple
Neuropatía óptica
Lesión cocleovestibular
Uveítis
Ataxia
Mielitis transversa
Mielopatía crónica progresiva
Polirradiculopatía
Neuropatía focal

maria o secundaria de la infección^(4,5). La mayor parte de los individuos con un sistema inmune normal, aun sin tratamiento, eliminan al *Treponema pallidum* del SN^(4,6).

La NS se presenta en cualquiera de las etapas de la enfermedad. Esta se divide en precoz y tardía. La primera corresponde a la NS asintomática, meníngea y meningovascular. En la etapa tardía se presenta la parálisis general y la tabes dorsal^(6,9,10).

La sintomatología de la NS es variable (Tabla 1). La afectación de las meninges puede debutar como una meningitis aséptica con síntomas como cefalea, fotofobia y signos meníngeos⁽⁶⁾.

La vasculitis infecciosa causa infartos cerebrales y, más raramente, espinales. Por tanto, la NS siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial de todo individuo con un accidente cerebro-vascular isquémico de causa desconocida, particularmente en pacientes jóvenes⁽⁶⁾.

La NS parenquimatosa se expresa con clínica piramidal y demencia^(6,9,10).

En la tabes dorsal, también conocida como mielopatía sifilítica, los enfermos desarrollan una ataxia sensorial y dolor neuropático en las extremidades inferiores. Esta sintomatología y las alteraciones neuropatológicas aparecen años o décadas después de la infección inicial^(4,6).

Una rara forma de NS es la gomosa que causa lesiones expansivas en el SNC. Provoca convulsiones, signos neurológicos focales, presión intracraneal elevada o compromiso espinal^(6,10).

La NS asintomática solo es posible diagnosticarla por las alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y es la forma más frecuente^(4,6).

DIAGNÓSTICO DE LA NEUROSÍFILIS

Estudio del líquido cefalorraquídeo

Ante la presencia de síntomas y/o signos neurológicos se debe realizar una punción lumbar (PL). El análisis del LCR es la piedra angular para el diagnóstico de la NS. Las alteraciones del LCR son un recuento elevado de glóbulos blancos (de predominio linfocítico), una moderada elevación de las proteínas, además de una discreta baja en la glucosa y reactividad del VDRL^(4,6).

El VDRL en el LCR es el estándar de oro en términos de especificidad, pero en una muestra no contaminada con sangre (PL traumática); sin embargo, esta prueba presenta limitaciones en su sensibilidad, estimada en alrededor de un 70%^(6,7). Por tanto, un VDRL no reactivo en LCR no excluye el diagnóstico de NS. La presencia de actividad inflamatoria del LCR se considera como una alta sospecha de NS y lo recomendado es tratarla⁽⁶⁾.

La RPR en el LCR tiene una menor sensibilidad que el VDRL^(6,7).

El ideal es solicitar una prueba treponémica (FTA-ABS o MHA-TP) en conjunto con el VDRL, lo que mejora la sensibilidad en el diagnóstico de la NS^(6,7).

La PCR (*polymerase chain reaction*) no es un examen de fácil acceso. Presenta una sensibilidad de 70-76% y una especificidad de 87-92%⁽¹¹⁾.

La falta de pruebas con una sensibilidad de un 100% ha llevado a la investigación de nuevos marcadores diagnósticos. Dentro de los más promisorios está la CXCL13 (*B-lymphocyte Chemoattractant Chemokine CXCL13*), particularmente útil en los individuos asintomáticos⁽¹²⁾.

Si bien confirmación de una NS no tiene una sensibilidad de un 100%, la conjugación de las características del LCR y las pruebas no treponémicas y treponémicas dan un buen nivel de certeza diagnóstica⁽⁶⁾.

Neuroimágenes

Si bien ninguna anomalía es patognomónica y las exploraciones pueden ser normales, las neuroimágenes ayudan a diagnosticar y ver la evolución de la NS.

La resonancia magnética de cerebro es superior a la tomografía computarizada (TAC), dada su superior resolución para visualizar el parénquima, la fosa posterior y la médula espinal⁽¹³⁾.

Como consecuencia de la inflamación meningo-vascular, que involucra predominantemente vasos de pequeño y mediano tamaño, los hallazgos más comunes son áreas de infarto o hemorragia, a menudo en los territorios de la arteria cerebral media y basilar, junto con un realce meníngeo. Además, hay lesiones no específicas en la sustancia blanca, especialmente en los polos temporales y una atrofia encefálica difusa^(13,14).

La angio-TAC, e incluso la angiografía digital, pueden estar indicadas para demostrar el estrechamiento o la irregularidad de los vasos, consistente con una vasculitis, en este caso infecciosa^(13,14).

NEUROSÍFILIS Y VIH

La coinfección por el *Treponema pallidum* y el VIH es común, y se presenta en aproximadamente el 25% de los pacientes con sífilis primaria y secundaria^(4,15). Así pues, debe realizarse una búsqueda activa de VIH en casos de sífilis y viceversa. En todo paciente VIH se debe realizar la serología al momento del diagnóstico y luego anualmente si es negativa o cada seis meses si es reactiva^(6,15).

La infección por el VIH y la sífilis tienen una relación sinérgica. La lúes aumentaría el riesgo de transmisión y adquisición del VIH^(4,15), mientras que el VIH puede afectar la presentación, el diagnóstico, la progresión y la respuesta al tratamiento de la sífilis. Así, el compromiso del SNC es más frecuente y precoz, estimándose que la prevalencia de NS en pacientes infectados por VIH, la mayor parte cursando una sífilis en la etapa latente, va de un 9,1% hasta un 23,5%^(6,15). Si bien la progresión más rápida y la invasión del SNC en enfermos VIH es consistente con lo informado por la literatura médica, este hallazgo también pudiera verse afectado por una pesquisa más activa de la NS en estos pacientes⁽⁶⁾. En los individuos no VIH, el estudio de LCR lo determina el compromiso neurológico que presentan y no es la regla la búsqueda dirigida de una NS asintomática^(6,15).

Los pacientes VIH son más propensos a desarrollar chancros múltiples, más profundos o más grandes, o bien ocultos, por ejemplo, en la mucosa anal y vaginal⁽⁶⁾. Así, la presentación como infección asintomática en la población con el VIH retrasa la detección y el tratamiento de la NS. Por ende, el grado de sospecha de una NS en estos enfermos debe tenerse presente y el diagnóstico debe ser buscado en forma dirigida⁽⁶⁾.

En Chile, en los últimos decenios se han informado pocos casos de NS en individuos inmunocompetentes, especialmente las formas tardías de la enfermedad⁽⁹⁾. Por otro lado, hay series publicadas de pacientes coinfectados con el VIH^(16,17). En un estudio retrospectivo nacional se encontró una probabilidad cuarenta y ocho veces mayor de diagnosticar NS en los pacientes con sífilis activa e infección por el VIH, comparada con un grupo de pacientes no VIH⁽¹⁸⁾. La epidemiología en nuestro país da cuenta de un incremento de la lúes, alcanzando la coinfección con VIH un 17%. El 95% de

los coinfectados eran hombres. De estos, el 64% se concentró en el grupo de edad entre 20 y 34 años⁽⁵⁾, concordante con las publicaciones extranjeras recientes^(1,2).

Obviamente, la coinfección en pacientes con clínica de afectación del SN obliga a realizar una PL⁽⁶⁾, además de exámenes complementarios (Tabla 1)^(13,14).

Hay debate respecto a cuándo efectuar una PL en individuos infectados por VIH y con el diagnóstico de lúes, pero sin síntomas neurológicos⁽⁶⁾. Sin embargo, las guías europeas, canadienses y chilenas, entre otras, recomiendan realizar una PL en el contexto de pacientes VIH con un recuento de CD4 menor a 350 células/ μ l o un título de RPR mayor a 1/32 (Tabla 2)^(6,19,20). En la actualidad, todo paciente VIH confirmado debe iniciar de inmediato la terapia antirretroviral, independiente de la coinfección con la sífilis⁽⁶⁾.

Tabla 2. Criterios para realizar punción lumbar en pacientes coinfectados VIH-sífilis y sin síntomas neurológicos

<ol style="list-style-type: none"> 1. CD4 < 350 cel/μl 2. RPR > 1:32

TRATAMIENTO

La Tabla 3 muestra las alternativas terapéuticas para todas las formas de la sífilis^(6,19,20). La penicilina es el tratamiento de primera línea. En los enfermos con diagnóstico de NS, el éxito de la terapia depende de la penetración y concentración del antibiótico en el SNC. Por consiguiente, la penicilina debe administrarse por vía intravenosa y a altas dosis^(6,19,20). En los casos de una alergia severa y demostrada a la penicilina, alternativas como la ceftriaxona y la doxiciclina podrían ser efectivas^(6,19,20).

Tabla 3. Tratamiento según etapas de la sífilis

Sífilis temprana (< 2 años, primaria, secundaria y latente temprana)	A. Penicilina benzatina 2,4 millones UI intramuscular* B. Doxiciclina 100mg c/12 hrs oral por 14 días
Sífilis tardía (latente tardía, terciaria, cardiovascular o gomatosas)	A. Penicilina benzatina 2,4 millones UI intramuscular por semana, por 3 semanas B. Doxiciclina 100mg c/12 hrs oral por 28 días
Neurosífilis	A. Penicilina sódica 4 millones UI intravenosa c/4 hrs por 14 días B. Doxiciclina 200mg c/12hrs oral por 28 días C. Ceftriaxona 2gr día intravenosa o intramuscular por 14 días

*En paciente VIH: tres dosis intramusculares, una cada semana

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En pacientes coinfectados asintomáticos, la recomendación de las guías nacionales es realizar pruebas no treponémicas al mes, tres meses, nueve meses y veinticuatro meses postratamiento⁽²⁰⁾.

En los enfermos tratados por una NS se deben determinar los títulos en sangre (RPR/VDRL) a los tres meses posteriores a la administración de antibióticos. Se espera una respuesta serológica definida como una disminución de cuatro veces del título (RPR/VDRL) o la reversión a un estado seronegativo. De lo contrario, debe repetirse el estudio del LCR⁽⁶⁾. Hay autores que estiman que el análisis del LCR debe repetirse cada seis meses hasta que el recuento de células sea normal⁽⁶⁾. Aquellos enfermos con una pleocitosis que persista después de los seis meses sin una explicación alternativa, requieren retratamiento⁽⁶⁾.

CONCLUSIONES

En la presente revisión se hace hincapié en la importancia de la búsqueda de sífilis en pacientes infectados con VIH. Asimismo, en pacientes con sífilis también debe realizarse la detección del VIH.

Los enfermos con VIH y sífilis tienen una mayor probabilidad de desarrollar una NS. Si bien es una enfermedad tratable, de buen pronóstico, si es detectada en su etapa asintomática, un diagnóstico no oportuno puede conllevar a graves secuelas o letalidad.

A pesar de que existe controversia en la realización de una PL en pacientes coinfectados VIH y sífilis sin síntomas neurológicos, se exponen las recomendaciones en la Tabla 2.

Actualmente todo paciente VIH confirmado debe iniciar de inmediato la terapia antirretroviral, independiente de la coinfección con la lúes.

La confirmación de una NS particularmente en su etapa asintomática no tiene una sensibilidad de un 100%, pero la conjugación de las características del LCR y las pruebas no treponémicas y treponémicas dan un buen nivel de certeza diagnóstica.

El tratamiento de elección de la NS es la penicilina sódica intravenosa en altas dosis, salvo en casos de una alergia demostrada al fármaco.

Finalmente, el seguimiento clínico y serológico son esenciales para poder lograr el éxito terapéutico.

REFERENCIAS

1. Solomon MM, Mayer KH. Evolution of the syphilis epidemic among men who have sex with men. *Sex Health* 2015;12:96-102.
2. England PH. Syphilis Epidemiology in London: sustained high number of cases in men who have sex with men. London; PHE Publications 2016:1-27.
3. England PH. Report HP, Ed. Sexually transmitted infections and chlamydia screening in England. London; Public Health England 2016:1-20.
4. Lola V. Stamm. Syphilis: Re-emergence of an old foe. *Microb Cell* 2016;3: 363-70.
5. Cáceres K. Situación epidemiológica de sífilis (CIE 10: A50-A53.9). Chile, 2016. *Rev Chil Infectol* 2018;35:284-96.
6. Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH et al. Neurosyphilis in Patients with HIV. *Pract Neurol* 2018;18:211-18.
7. Morello GC, Heredia MB, Cáceres MI. Neurosífilis, evaluación de pruebas inmunológicas para su diagnóstico. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2009;43:209-12.
8. Smith JL, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J* 2004;97:379-82.
9. Donoso A, Urzúa R, Slachevsky A, Silva C. Parálisis general sífilítica: presentación de 5 casos. *Rev Med Chile* 2012;140:625-8.
10. Ngwanya RM, Kakande B, Khumalo NP. Double morphology: tertiary syphilis and acquired immunodeficiency syndrome-a rare association. *Case Rep Dermatol Med*. Epub 2017 Oct 31.
11. Castro R, Águas MJ, Batista T, Araújo C, Manshino K. Detection of *Treponema pallidum* Sp. Pallidum DNA in cerebrospinal fluid (CSF) by Two PCR techniques. *J Clin Lab Anal* 2016;30:628–32.
12. Hu R, Lu C, Lu S, Hu S, Ma H *et al.* Value of CXCL13 in diagnosing asymptomatic neurosyphilis in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2016;27:141–6.
13. Khamaysi Z, Bergman R, Telman G, Goldsher D. Clinical and imaging findings in patients with neurosyphilis: a study of a cohort and review of the literature. *Int J Dermatol* 2014;53: 812–9.
14. Ruisánchez A, Vicente-Olabarria I, Escalza-Cortina I, Anguizola D. Role of MRI in early detection of stroke secondary to neurosyphilis in an elderly patient coinfecting with HIV. *Neurol Clin Pract* 2017;7:e12-e15.
15. Salado-Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of *treponema pallidum*. *Dan Med J* 2015;62:B7156.
16. Silva C, Agar M, Guzmán MA, Thompson L, Sepúlveda C. Neurosífilis e infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1). Experiencia con seis casos. *Rev Med Chile* 1994;122:1393-7.
17. Rivera E, Codjambassis L, Cabello F. Neurosífilis: estudio de 19 casos en Valparaíso, Chile. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2002;40:253-7.
18. Lasso MB, Balcells ME, Fernández AS, Gaete PG Pablo, Serri M *et al.* Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH:

- Descripción y comparación de dos cohortes históricas. *Rev Chil Infectol* 2009;26:540-7.
19. 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;27:421-46.
20. Sífilis en personas con VIH/SIDA. En: Norma de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS) 2016. Santiago, Chile: MINSAL; 2016. Disponible en: <http://xurl.es/tjpy1>

CORRESPONDENCIA



Dr. Carlos Silva Rosas
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8260
E-mail: csilros@uchile.cl