

Neurosífilis, un diagnóstico perenne. Reporte de caso y revisión de la literatura

León-Jiménez C,¹ Ruiz-Sandoval JL,² Llamas-López L¹

RESUMEN

La neurosífilis fue la primera enfermedad mental con correlato anatomopatológico. En la era de los antibióticos su incidencia disminuyó notablemente, sin embargo, la pandemia por el virus de la inmunodeficiencia humana la ha hecho resurgir con manifestaciones clásicas y atípicas. Nosotros reportamos un paciente inmunocompetente con neurosífilis y respuesta conocida a penicilina parenteral. En la discusión describimos su heterogeneidad clínica. Al final la proponemos a la comunidad médica como diagnóstico diferencial latente en el contexto de la neurología actual.

Palabras clave: sífilis, neurosífilis.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(4): 365-371

Neurosyphilis, a perennial diagnosis. Case report and review of the literature

ABSTRACT

Neurosyphilis was the first mental disease with anatomopathological correlation. In the antibiotic era, it became a sporadic disease; nevertheless with the pandemic of immunodeficiency human disease, neurosyphilis has shown an increasing incidence being its classic and "atypical" clinical manifestation. We report an immunocompetent patient with neurosyphilis and good therapeutic response to penicillin. In the discussion we described its clinical heterogeneity. Finally, we proposed it to the medical community like a latent differential diagnosis in the context to the actual neurology.

Key words: syphilis, neurosyphilis.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(4): 365-371

INTRODUCCIÓN

En 1840 Hinrich Romberg reportó las características patológicas de la sífilis parética asociándola a la excesiva ingesta de alcohol e incremento en la actividad sexual, convirtiéndola así en la primera enfermedad mental con correlato anatomopatológico. En 1858 Duchenne, en su texto *L'Ataxie Locomotrice Progressive*, realizó las primeras descripciones de la sífilis tabética. Jean-Alfred Fournier, en 1875, propuso la etiología de la tabes dorsalis basado en observaciones epidemiológicas de 30 pacientes, 24 de los cuales habían presentado sífilis con anterioridad. Aunque sus ideas fueron debatidas por Charcot y Vulpian, en 1882 Fournier culminó su experiencia en el libro *Ataxia Locomotora Sifilítica*.¹ También en el siglo XIX, Gowers propuso algunas pautas para su tratamiento.

Desde las primeras descripciones, la sífilis es considerada como "la gran imitadora" dado lo heterogéneo de su sintomatología.

Con el advenimiento de los antibióticos, la incidencia de neurosífilis disminuyó hasta casi desaparecer. Sin embargo, la emergencia de nuevas epidemias como el SIDA la han hecho resurgir de forma importante, siendo diferencial obligado asociado en los pacientes con este diagnóstico.^{2,3}

En el presente artículo reportamos el caso clínico de un hombre joven inmunocompetente con neurosífilis y realizamos una revisión de la literatura.

REPORTE DE CASO

Un hombre diestro de 27 años de edad fue llevado a la Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital Civil de Zapopan por crisis convulsivas de reciente inicio con patrón parcial motor de hemicuerpo

1. Servicio de Neurología, Hospital Regional del ISSSTE Dr. Valentín Gómez Farías, Zapopan, Jalisco, México.

2. Servicio de Neurología y Neurocirugía, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Carolina León Jiménez, Servicio de Neurología

Hospital Regional del ISSSTE Dr. Valentín Gómez Farías.- Teléfono: (33) 38 33 00 44. Fax: (33) 36 14 11 21. Soledad Orozco 203. Col. Capullo Zapopan, Jalisco, C.P. 45100. México.

E-mail: jorusan@mexis.com

derecho, secundariamente generalizadas. Un año antes vivió en Estados Unidos donde usó marihuana y cocaína. En la exploración neurológica se encontró disminución de memoria reciente, abstracción, bradipsiquia y discalculia, sin evidencia de alguna otra afección neurológica. Mediante TAC de cráneo se observaron tres lesiones hipodensas con reforzamiento anular a la administración de medio de contraste a nivel temporal y frontal bilaterales. En la IRM se observaron múltiples lesiones hipointensas en T1, hiperintensas en T2 (Figuras 1 a 6), con discreto reforzamiento al administrar gadolínico, localizadas a nivel cortical frontal, temporal y occipital en ambos hemisferios cerebrales. El LCR mostró pleocitosis de predominio polimorfonuclear con VDRL positivo 1:320. Los exámenes generales fueron normales a excepción de VDRL sérico positivo. El resto de tinciones y cultivos fueron negativos. Con estos hallazgos se le administraron 20 millones de penicilina sódica diarios por vía intravenosa durante 10 días observando mejoría clínica. Dos meses después la exploración neurológica, los exámenes serológicos y la IRM de control fueron normales (Figuras 7 a 11). Al año siguiente el paciente se encontraba asintomático y con exámenes de laboratorio también negativos para sífilis y SIDA.

GENERALIDADES

La sífilis es producida por el *Treponema pallidum* y ocurre entre los tres a 18 meses de la inoculación o primoinfección. A los dos años la posibilidad de neuroinfección es de 1 en 20 y después de los cinco años el riesgo se reduce a menos de 1.0%. El cuadro clínico inicial es de una meningitis que puede ser asintomática, o bien, manifestarse como hipertensión intracraneana, neuropatía craneal, infarto cerebral o como crisis convulsivas. De continuar asintomática después de varios años puede producir daño parenquimatoso y, finalmente, en etapas tardías hasta de 10 o 12 años manifestarse únicamente como sífilis vascular.

El mecanismo de contagio más común es por contacto sexual. Mucho menor frecuencia de forma directa no sexual a partir de las lesiones primarias o secundarias. Ocurre menos frecuente aun a través de transfusión o corte y por vía placentaria.⁴ Después de un periodo de incubación de 10 a 90 días aparece el complejo primario o "chancro primario". Desde las primeras horas se produce una bacteremia subclínica, con alteraciones del LCR hasta en 20% de los casos.

Después de la curación del chancro (6 a 12 semanas) se produce el estadio secundario que consiste en la diseminación sanguínea del treponema con linfadenopatía y exantema generalizados. Es en esta fase en la que se afecta el SNC en 70% de los casos. El siguiente periodo es el asintomático o latente, el cual

puede evolucionar a la etapa secundaria, o bien, evolucionar a la sífilis terciaria con afección primordial a nivel cardiovascular y neurológico (Tabla 1).⁴

CUADRO CLÍNICO

Como se mencionó anteriormente, la neurosífilis tiene múltiples formas de presentación clínica. Las más frecuentes incluyen: cuadriparesia, tabes dorsalis, atrofia óptica y meningiomielitis (Tabla 1).

FORMAS TEMPRANAS

Neurosífilis asintomática

Como su nombre lo indica, las manifestaciones son nulas o mínimas y consisten en alteraciones pupilares conocidas como pupilas de Argyll Robertson, siendo éstas redondas, pequeñas, asimétricas, arreflécticas al estímulo luminoso, pero con respuesta a la acomodación. La sospecha clínica debe apoyarse en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) cuyas características son de pleocitosis con predominio mononuclear y VDRL positivo. Si no se realiza el diagnóstico oportuno y los pacientes no reciben tratamiento la evolución será hacia formas sintomáticas.

Sífilis meníngea

Puede ocurrir en cualquier momento de la evolución, pero es más frecuente en los primeros dos años después de la primoinfección. El cuadro clínico se caracteriza por cefalea, signos meníngeos, paresia de nervios craneales, crisis convulsivas y confusión mental. El LCR siempre se encuentra alterado con aumento en la presión de apertura, VDRL positivo, pleocitosis y proteinorraquia leve. Se han reportado pacientes con inicio clínico de crisis convulsivas intratables e incluso "status epilepticus".^{5,6} No es desdeñable pensar en neurosífilis en casos de epilepsia parcial de inicio tardío, particularmente si se asocia a demencia.^{7,8} Esta forma de neurosífilis de no recibir tratamiento también evolucionará a formas más graves. El paciente que reportamos corresponde a esta forma de neurosífilis dada la presencia de crisis convulsivas, alteraciones en las funciones mentales y anormalidades en el LCR.

Sífilis meningovascular

Una de las dos formas más frecuentes de neurosífilis es la arteritis sífilítica. Se puede manifestar como trombosis, isquemia o infartos cerebrales recurrentes. Ocurre varios años después de la primoinfección. También puede producir crisis convulsivas que resultan ser las de mejor pronóstico al alcanzar remisión en el más de 50% de los casos y 30% un mejor control posterior al tratamiento de la sífilis. La sífilis meningovascular puede acompañarse de deterioro intelectual y neuropatía

Tabla 1
Espectro clínico de la neurosífilis⁴

-
- I. Formas tempranas
 - 1. Asintomática
 - 2. Meningitis
 - 3. Meningovascular
 - II. Formas tardías
 - 1. Parálisis general
 - 2. Tabes dorsal
 - III. Otras formas
 - 1. Goma
 - 2. Oculares
 - 3. Amiotrófica
 - 4. Varios.
-

tía craneal o del síndrome de la arteria espinal anterior.

FORMAS TARDÍAS

Neurosífilis parética (parálisis general)

Quince a 20 años luego de la primoinoculación y de cursar con una meningitis crónica se manifiesta la neurosífilis parética. Su evolución es lenta y progresiva con alteraciones mentales que llevan a un estado de demencia, acompañado de disartria, mioclonías, temblor de intención, crisis convulsivas, hiperreflexia, de Babinski y pupilas de Argyll Robertson. El cuadro inicial puede presentarse con errores menores de memoria, temblor leve en manos, algunas dificultades en el lenguaje y la escritura, además de afasia, hemianopsia, parálisis de nervios craneales e incapacidad severa. La sífilis parética fue conocida en su momento como síndrome de esclerosis cerebral de Lissauer caracterizado por signos focales de afección frontal o temporal unilateral. En cualquier forma el LCR es anormal con presencia de 10 a 200 linfocitos por milímetro cúbico, células plasmáticas, mononucleares, proteinorraquia de 40 a 200 mg/dL, elevación de gammaglobulina y VDRL positivo. La serología es positiva en todos los casos. Los hallazgos patológicos incluyen engrosamiento meníngeo, atrofia cerebral, ventriculomegalia y ependimitis granular. Microscópicamente se aprecian acúmulos de linfocitos, células plasmáticas y mononucleares en los espacios perivasculares, mientras que en zonas corticales se encuentran astrocitos con gran pérdida neuronal, depósitos de hierro y con tinciones especiales las espiroquetas. La evolución es hacia la muerte en los siguientes tres a cuatro años si no se administra tratamiento.

Sífilis tabética

Esta entidad se presenta 15 a 20 años después de la primoinfección y se caracteriza por ataxia dolorosa e incontinencia urinaria. Desaparecen los reflejos patelares y aquileos, hay disminución de sen-

sibilidad a la vibración y posición en piernas y pies con signo de Romberg presente. La fuerza de las extremidades inferiores se mantiene normal, puede observarse atrofia óptica con cierta frecuencia y pupilas de Argyll Robertson sólo en 10% de los pacientes. La vejiga se torna hipotónica y hay incontinencia urinaria, megacolon, estreñimiento e impotencia. En un porcentaje bajo de pacientes (1 a 10%) pueden observarse las articulaciones de Charcot; osteoartritis que se produce por los traumas de repetición en articulaciones insensibles que con el tiempo se fracturan, luxan o subluxan. Otra manifestación de esta forma de neurosífilis son las crisis viscerales gastrointestinales. La más conocida es la gástrica en la que el paciente presenta dolor epigástrico muy intenso, irradiado hacia el tórax o al resto del abdomen, se acompaña de náusea, vómitos, es paroxístico dejando al paciente exhausto. Otras crisis menos frecuentes son las intestinales con diarrea y dolor cólico intenso o las rectales con tenesmo doloroso. Las crisis faríngeas y laríngeas ocurren con alteraciones en los movimientos de deglución y disnea. Las características patológicas revelan engrosamiento grisáceo de las raíces posteriores especialmente a nivel lumbosacro y adelgazamiento de la médula espinal por degeneración predominante de las columnas posteriores. El LCR es normal y no existen manifestaciones extraneurológicas.

OTRAS FORMAS

Atrofia óptica

Se presenta como ceguera progresiva de inicio unilateral y constricción de los campos visuales. El fondo de ojo se observa blanco grisáceo. Acompaña a otras formas de neurosífilis.

Sífilis espinal

De las dos formas más conocidas de sífilis espinal, la meningomielitis sífilítica es la segunda en frecuencia, en la cual hay signos de afectación corticoespinal bilateral. Formas raras son la amiotrofia sífilítica con y sin paraparesia espástica, paquimeeningitis o aracnoiditis hipertrófica.

Amiotrofia sífilítica

Otra forma clínica menos frecuente es la amiotrofia sífilítica. En 1894 Ballet describió el primer caso clínico.⁹ En estos casos los pacientes se presentan con debilidad y signos de moto neurona inferior, así como atrofia muscular simétrica en las manos y en las piernas, asociados a hiporreflexia y ocasionalmente a fasciculaciones. En los estudios de patología se ha observado pérdida de motoneuronas del asta anterior en la médula espinal con hiperplasia e hipertrofia de los astrocitos. En casos avanzados existe también leptomeningitis y arteritis de vasos espinales. El

diagnóstico diferencial incluye entre otros la neuralgia amiotrófica, lesión del plexo pos-vacunal, polio-mielitis, neuroborreliosis, encefalitis central europea, intoxicaciones por plomo, mielopatías cervicales, atrofia muscular espinal, así como la amiotrofia monomiélica de Hirayama. En el primer caso, la ausencia de dolor, el curso bifásico y la mejoría posterior a la antibioticoterapia excluyen esta posibilidad. Los estudios serológicos ayudan al diagnóstico diferencial en el caso de infecciones. La IRM y los estudios de electrofisiología son de gran utilidad para excluir patología cervical. Desafortunadamente, en los casos de amiotrofia sifilítica el tratamiento sólo mejora parcialmente al enfermo.

Varios

Una expresión poco frecuente y poco conocida es la sordera sifilítica neurosensible. Stepper y colaboradores reportaron un caso con síntomas del síndrome de Miller Fisher en un hombre de 36 años confirmando el término de "gran imitadora".¹⁰

Se denomina Goma a la formación nodular granulomatosa que puede aparecer en cualquier estadio de la sífilis y localizarse en varios sitios del organismo como piel, hueso, vísceras, cerebro, etc. En el SNC se forman a partir de la piamadre y están constituidos por infiltrado crónico inespecífico de linfocitos y células plasmáticas. Con tinciones especiales pueden observarse los treponemas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los datos clínicos, pruebas bioquímicas y en las características del LCR. Los estudios de imagen como TAC o IRM de cráneo son de utilidad en algunos casos.

Pruebas bioquímicas

Tres son las pruebas serológicas útiles en el diagnóstico de sífilis:

1. VDRL (Venereal Disease Research Laboratory).
2. FTA-ABS (Fluorescente Treponemal Antibody Absorbed).
3. TP-PA (Prueba de aglutinación de Treponema).

El diagnóstico se sustenta en la positividad de al menos dos de ellas. En el caso presentado sólo se realizó la determinación de VDRL antes del tratamiento; ambas pruebas al término del mismo.

En el LCR la prueba de VDRL es específica, pero poco sensible para neurosífilis, mientras que la TPHA es sensible y poco específica. Las pruebas de índice de TPHA (TPHA/FTABS sérica), la determinación de bandas oligoclonales y el índice de Reiber pueden complementar el diagnóstico.¹¹

Características del LCR

La glucosa es normal excepto en la meningitis en la que se encuentra disminuida. Las proteínas se encuentran elevadas en rango de 45 a 200 mg/dL. Se observa pleocitosis moderada (hasta 100 células por campo) con predominio mononuclear.

SÍFILIS Y VIH

Algunos reportes de neurosífilis en pacientes con SIDA han descrito características atípicas en los pacientes sugiriendo que la evolución se modifica por el virus del VIH. Algunas diferencias incluyen mayor celularidad e hiperproteínorraquia en LCR. También se ha observado que el VDRL puede ser negativo en etapas iniciales.¹² Asimismo, se ha observado a la meningitis sifilítica como la principal forma clínica de presentación en estos pacientes. Sin embargo, estas diferencias no han demostrado significancia estadística. En el estudio comparativo realizado por Souza y cols.¹³ se observó a la forma parenquimatosa de neurosífilis (parética y tabética) como la principal forma clínica en los pacientes inmunocompetentes, lo cual de alguna forma no nos sugiere una forma más rápida y progresiva en los pacientes con VIH positivo como se ha supuesto.

Los modelos experimentales han demostrado que los pacientes con SIDA por el compromiso en la inmunidad humoral y celular dificultan el control de la infección sifilítica a nivel ocular y del SNC. Esto recuerda la era "preantibiótica" en la que resultaba difícil erradicar la infección en los ojos y SNC. La recomendación actual es excluir la posibilidad de neurosífilis en todo paciente con VIH +, así como dar tratamiento si hay síntomas de disfunción auditiva igual al utilizado para la neurosífilis independientemente de los resultados de LCR.¹⁴

ESTUDIOS DE IMAGEN

Los hallazgos en imagen son variados. Como ya se mencionó, la sífilis meningovascular produce infartos especialmente en los ganglios basales y en el territorio de la arteria cerebral media. Los gomas sifilíticos se observan como lesiones nodulares hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 de localización periférica con realce al medio de contraste.¹⁵

En los estudios de imagen realizados a nuestro paciente se observaron gomas sifilíticas (Figuras 1 a 6). Estas lesiones desaparecieron rápidamente con el tratamiento utilizado (Figuras 7 a 10), lo que permite el diagnóstico presuntivo, ya que el de certeza sólo se puede realizar por biopsia.^{3,15,16}

TRATAMIENTO

Cincuenta años después de la primera indicación, la penicilina continúa siendo el tratamiento de primera elección para la sífilis.

Existen varios esquemas en pacientes inmunocompetentes:

- El primero consiste en penicilina G 18 a 24 millones de UI al día, administrando 3 a 4 millones IV cada cuatro horas, o por infusión continua, durante 10 a 14 días. O bien, el régimen alterno de penicilina procaínica 2.4 millones de UI, IM al día y probenecid 500 mg 4 veces al día durante 10 a 14 días.
- Penicilina G benzatínica. Se recomiendan 2.4 millones de UI IM diarias durante 10 a 14 días seguida de 7.2 millones UI dividida en tres dosis de 2.4 millones de UI IM semanales. Esto constituye una alternativa propuesta por algunos autores para disminuir el costo de la hospitalización.^{4,14}
- Ceftriaxona 1g/día durante 10 a 14 días.

En pacientes con VIH + se han observado que con el tratamiento convencional no es suficiente y que existe el riesgo de recaída. No hay al parecer factores predictivos, por lo que se recomienda seguimiento con estudio serológico y de LCR.¹⁷ Se han intentado esquemas terapéuticos combinados añadiendo amoxicilina 2 gramos y 500 mg de probenecid c/8 horas durante 10 días además de la penicilina G benzatínica sin lograrse mejoría en la respuesta.¹⁸

CONCLUSIÓN

Si bien la neurosífilis se convirtió en una pandemia en el siglo XIX y en una entidad patológica bien conocida, con el advenimiento de los antibióticos prácticamente desapareció su incidencia, los casos de neurosífilis en pacientes inmunocompetentes se tornaron esporádicos. El uso de la penicilina

para tratamiento de múltiples infecciones extraneurológicas de forma indirecta "ha protegido" a los pacientes de esta infección.

Sin embargo, con la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana, la sífilis en el SNC ha vuelto a resurgir y a convertirse en un problema de salud. Su espectro clínico al parecer no ha cambiado. No obstante, es posible que para los médicos e inclusive para los neurólogos del siglo XXI suponga una entidad poco conocida y menos aún considerada en el diagnóstico diferencial de los pacientes con neuroinfección. Esperamos que este artículo suponga material de ayuda en este capítulo de la medicina para los médicos y neurólogos.

REFERENCIAS

1. Nitrini R. The history of tabes dorsalis and the impact of observational studies in neurology. *Arch Neurol* 2000; 57(4): 605-6.
2. Tyler K, Roberts D, Tyler R. The shorthand publications of Sir William Richard Gowers. *Neurology* 2000; 55: 289-93.
3. *Clínicas Neurológicas de Norteamérica. Infecciones del sistema nervioso central.* México: McGraw-Hill; 1998.
4. Conde-Sendín MA, Hernández Fleeta JL, Cárdenas-Santana MA, Amela-Peris R. Neurosífilis: formas de presentación y manejo clínico. *Rev Neurol* 2002; 35(4): 380-6.
5. Primavera A, Solaro C, Cocito L. De novo status epilepticus as the presenting sign of neurosyphilis. *Epilepsia* 1998; 39(12): 1367-9.
6. Suárez JI, Mlakar D, Snodgrass SM. Cerebral syphilitic gumma in an HIV-negative patient presenting as prolonged focal motor status epilepticus. *N Engl J Med* 1996; 335: 1159-60.
7. Phan T, Somerville E, Chen S. Intractable epilepsy as the initial manifestation of neurosyphilis. *Epilepsia* 1999; 40(9): 1309.
8. Jirsch J, Andermann F, Gross D. Status epilepticus presenting in a patient with neurosyphilis and a previously asymptomatic arachnoid cyst. *Epilepsia* 2002; 43(7): 775-6.
9. Etgen T, Bischoff C, Resch M, Winbeck K, Conrad B, Sander D. Obstacles in the diagnosis and treatment of syphilitic amyotrophy. *Neurology* 2003; 60: 509-11.
10. Stepper F, Schroth G, Sturzenegger M. Neurosyphilis mimicking Miller-Fischer syndrome: a case report and MRI findings. *Neurology* 1998; 51(1): 269-71.
11. Primavera A, Cocito L, De María A, Sorman M, Solaro C. TPHA Index, reiber index and oligoclonal bands can compliment current CDC criteria in diagnosing neurosyphilis. *Neurology* 1999; 52(6): A 420-A421.
12. Roeske LC, Kennedy PR. Syphilitic gummas in a patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1123.
13. Cândido de Souza M, Nitrini R. Effects of human immunodeficiency virus infection on the manifestations of neurosyphilis. *Neurology* 1997; 49(3): 893-4.
14. CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2(51)/No. RR-6, 2002.

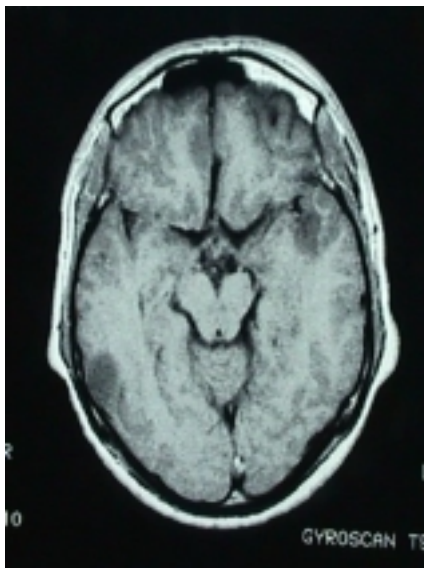


Figura 1. Corte axial T1 donde se observan lesiones temporales izquierdas y derechas hipointensas.

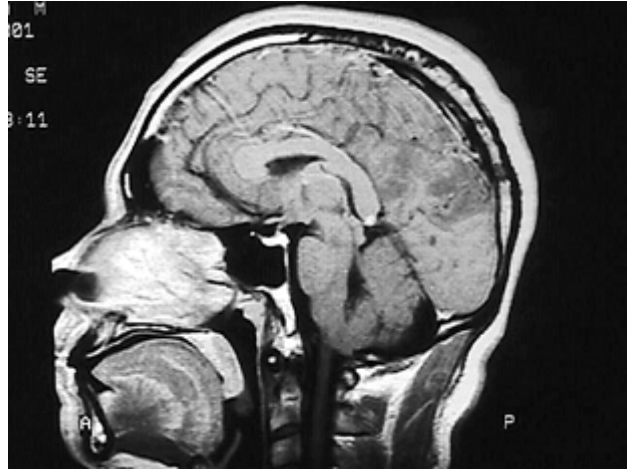
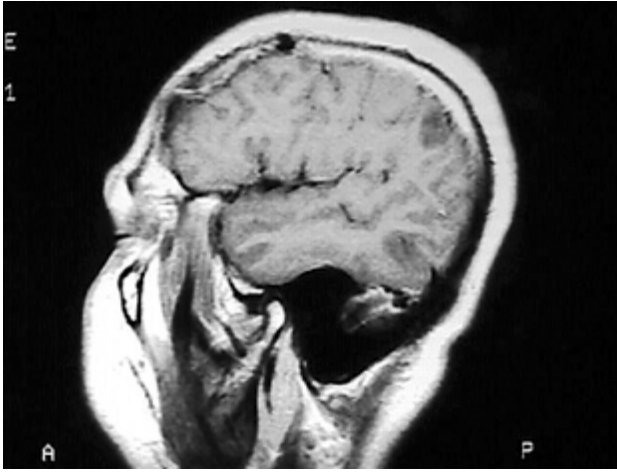
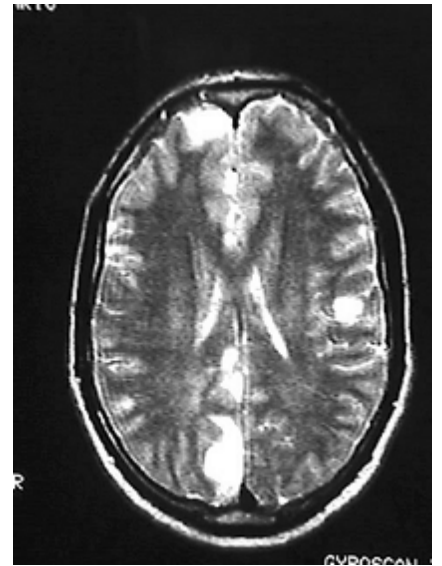
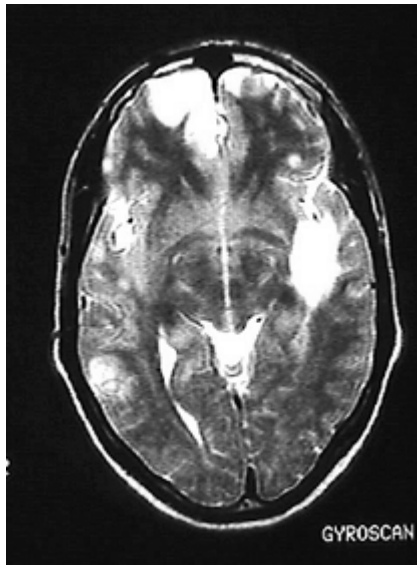
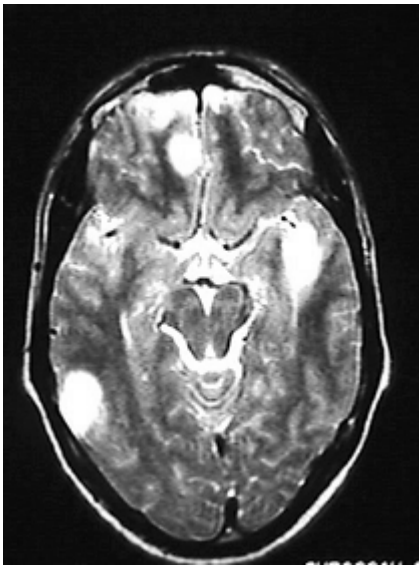
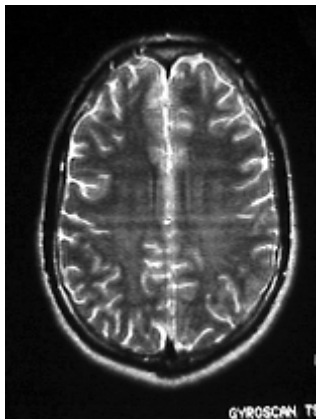
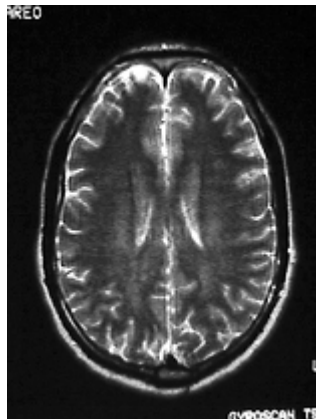
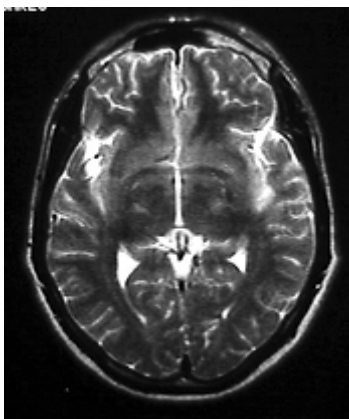
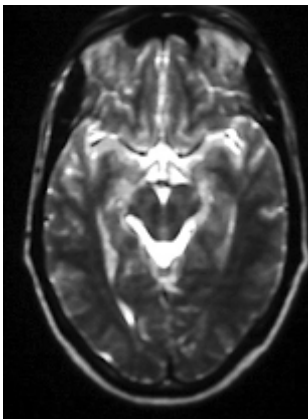


Figura 2 y 3. IRM, corte sagital T1 con gadolínico. Se observan lesiones hipointensas con poco reforzamiento del medio de contraste, a nivel parieto occipital y temporal.



Figuras 4, 5 y 6. IRM cortes axiales en T2. Se observan múltiples “gomas sifilíticas”, lesiones hiperintensas redondeadas, de bordes regulares, en lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital.



Figuras 7, 8, 9 y 10. IRM cortes axiales T2. Realizadas dos meses después del tratamiento con penicilina. Sin evidencia de lesiones.

15. Osborn AG. *Neurorradiología diagnóstica. España: Mosby; 1996.*
16. Quinn P, Weisberg L. *Cerebral syphilitic gumma. N Engl J Med 1997; 336: 1027-8.*
17. Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart S, Kuypers J, Marra C, Thompson S. *The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous*

- penicilin G in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994; 331: 1469-73.*
18. Rolps R, Joesoef R, Hendershot E, Rompalo A, Augenbraun M, et al. *A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 307-14.*

