

Neurosífilis

Neurosyphilis

Ariel O. Antezana¹, Alejandro N. Antezana², Carlos G. Teran³

Resumen

Durante muchas décadas la sífilis y neurosífilis han sido consideradas condiciones poco frecuentes. Con el advenimiento del virus de inmunodeficiencia humana la incidencia de estas enfermedades se ha incrementado. La neurosífilis puede estar presente tanto en estadios tempranos como tardíos de sífilis; sus manifestaciones clínicas son variadas y dependerán de la respuesta del huésped y la duración de la exposición a esta espiroqueta; estas pueden ir desde meningitis asintomática, meningoencefalitis hasta eventos cerebrales vasculares y condiciones más crónicas como tabes dorsalis y/o demencia sífilítica. La esencia del enfoque diagnóstico es un alto índice de sospecha en pacientes con factores de riesgo. La sola presencia de pruebas no treponémicas no son diagnósticos de neurosífilis sino serán necesarios la confirmación con pruebas treponémicas junto con anomalías en líquido cefalorraquídeo y la presencia de VDRL o RPR en el mismo. La piedra angular en el tratamiento de sífilis y neurosífilis continúan siendo dosis altas de penicilina y alternativamente doxiciclina o ceftriaxona.

Palabras claves: neurosífilis, meningoencefalitis, tabes dorsalis, demencia sífilítica.

Abstract

For decades syphilis and neurosyphilis were considered infrequent conditions; however with the advent of the human immunodeficiency virus the incidence of both diseases have increased. Neurosyphilis could be present in early or late stages of syphilis; the clinical manifestations are varied and will depend on the host response and the length of exposure to the spirochete; this could range from asymptomatic meningitis, to meningoencephalitis, strokes and more chronic conditions such as tabes dorsalis or syphilitic dementia. The key diagnostic approach is a high index of suspicion in patients with risk factors. The only presence of non treponemal studies is not diagnostic of neurosyphilis; it will be necessary to confirm it with treponemal serology and abnormalities in the cerebrospinal fluid (CSF) and positive VDRL and RPR in CSF. The cornerstone of treatment of neurosyphilis is still high doses penicillin and alternatively doxycycline or ceftriaxone.

Keywords: neurosyphilis, meningoencephalitis, tabes dorsalis, syphilitic dementia.

Paciente masculino de 73 años de edad reporta parestesias de manos y pies (sensación de quemazón y agujas) de varios meses de evolución. Examen neurológico evidencia desorientación en tiempo, dificultad para realizar comandos complejos; pupila de Argyll Robertson, reflejos aquilianos ausentes, marcha de base ancha y prueba de Romberg positiva. Exámenes para-clínicos: RPR y FTA-ABS positivos. ¿Cómo manejaría usted este caso?

Epidemiología

Con la introducción de la penicilina cerca un siglo atrás, los casos de sífilis y neurosífilis (NS) se redujeron significativamente; sin embargo en la era del VIH (virus de inmunosupresión humana) más casos de sífilis y sus complicaciones se han reportado¹. Un comunicado de la OMS (Organización Mundial de Salud) indica aproximadamente 10,6 millones de casos de sífilis a nivel mundial². Desafortunadamente Bolivia y Uruguay no incluyen sífilis en su lista de enfermedades de declaración obligatoria³; por tanto es difícil estimar una estadística concreta en nuestro país. Un reporte de la OMS – Salud en Américas del 2009 - reporta

una tasa de morbilidad de 43,7 por 100 000 habitantes y un reporte del 2007 una incidencia del 2,6% de sífilis en Bolivia⁴. La incidencia de NS es aún más difícil de estimar debido a que su reporte a autoridades de salud no es obligatorio en varios países incluido Estados Unidos. Un estudio retrospectivo realizado en Los Ángeles, California del 2001 al 2004 muestra una incidencia del 2,1% de NS en pacientes VIH (+) y del 0,6 % en VIH (-)⁵.

Manifestaciones clínicas

La NS puede manifestarse en cualquier etapa de la infección por *treponema pallidum* desde los primeros meses post-exposición hasta décadas después. Por tanto no debe ser considerada únicamente como presentación de sífilis terciaria. Debido a la significativa reducción del número de casos después de la introducción de antibióticos la mayor parte del conocimiento sobre NS es obtenido de investigaciones y publicaciones de mediados de 1900. La NS se clasifica en: **NS temprana** presentándose como: meningitis asintomática, meningitis sintomática y sífilis meningovascular. **NS tardía** observándose como demencia o tabes dorsal.

Neurosífilis temprana

La meningitis asintomática; como su nombre lo indica, no manifiesta ningún síntoma neurológico y su diagnóstico será basado en serología, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y presencia de VDRL(+) en LCR, estos pacientes

¹Neurólogo, Neuromedical Clinic of CENLA, Luisiana - USA.

²Estudiante universitario carrera de Medicina, UMSS, Cochabamba, Bolivia.

³Pediatra-Infectólogo, Hospital Municipal Andres Cuschieri, Cochabamba, Bolivia.

*Correspondencia a: Alejandro Antezana

Correo electrónico: aleantezana22@hotmail.com o antezana.neuromed@gmail.com

Recibido el 25 de enero de 2017. Aceptado el 5 de abril de 2017.

generalmente exhibirán otras manifestaciones de sífilis generalmente secundaria y el hallazgo de inflamación meníngea será incidental.

La meningitis sintomática; se presentara con fiebre, cefalea, náusea y vómitos; al examen físico los pacientes presentarían signos típicos de irritación meníngea como rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudzinski. Otras posibles manifestaciones clínicas son convulsiones, estado confusional, afectación de pares craneales como II, VII y VIII.^{6,7} En otros casos usualmente en estados avanzados de la enfermedad sifilítica la inflamación meníngea puede ser más localizada emergiendo de la piamadre y formar granulomas llamados gomas sifilíticas. Estos pueden estar localizados en cualquier parte del sistema nervioso central y pueden ser confundidos con tumores neoplásicos. Estas gomas sifilíticas se pueden localizar también en el canal raquídeo y comprimir la medula espinal o causar compresión local de raíces nerviosas produciendo una cuadriparesis/plegia si la lesión está a nivel de la medula cervical, paraparesis/plegia si se localiza en la medula torácica o lumbar; monoparesis/plegia si afecta una o más raíces nerviosas⁸.

En otros casos de NS la invasión por treponemas causara una arteritis cerebral llamada neurosífilis meningo-vascular que se manifestara por déficits neurológicos agudos típicos de un evento vascular cerebral (EVC) agudo como hemiparesis, pérdida sensorial del hemicuerpo, afasias, apraxias etc.; síntomas prodrómicos reportados en estos casos son cefalea, náuseas y fiebre⁹. Será necesario un alto índice de sospecha ante un paciente generalmente joven sin factores de riesgo cardiovascular que manifieste signos claros de un EVC por ejemplo un paciente con VIH, o una persona con conductas sexuales riesgosas.

Neurosífilis tardía

La demencia sifilítica (DS) llamada también demencia parálitica o paresia generalizada se presenta varios años después de la infección del sistema nervioso por treponema pallidum. Esta es una causa de demencia de rápida progresión en pacientes jóvenes que debe ser considerada. La DS puede manifestarse inicialmente con defectos mínimos de memoria o atención y progresar a déficits cognitivos más severos como demencia franca, problemas de orientación, confusión solos o en combinación con alteraciones del comportamiento y psiquiátricos como agitación psicomotriz, depresión, delirium, manía, etc.

La tabes sifilítica o tabes dorsalis es otra manifestación tardía de la NS; el compromiso en este caso es de la medula espinal; predominantemente las vías sensoriales causando dolor neuropático lancinante usualmente de extremidades inferiores, parestesias de manos y pies; el examen físico puede evidenciar pérdida de propiocepción, dolor y vibración, hipo o arreflexia, marcha atáxica o ataxia sensorial debido a la pérdida de propiocepción por lesión de las columnas posteriores de la medula espinal; signo de Romberg positivo (paciente parado con los pies juntos y los ojos cerrados, la prueba será positiva

si el paciente pierde el equilibrio al cerrar los ojos). Tanto en la tabes como en la DS un hallazgo interesante es la presencia de pupila de Argyll-Robertson clásicamente descrita como ausencia de reflejo foto-motor con reflejo de acomodación preservado (en estos casos las pupilas son usualmente pequeñas, no se constriñen al estímulo luminoso pero si cuando un objeto cercano se presenta en el campo visual del paciente)¹⁰.

Diagnóstico

El acercamiento diagnóstico de NS será guiado por la obtención de una buena historia clínica, examen físico y alta sospecha diagnóstica. Los estudios serológicos son indispensables para su diagnóstico; existen pruebas serológicas treponémicas y no treponémicas. Las primeras son el RPR (Rapid Plasma Reagin); VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y menos frecuente TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test) todas estas miden anticuerpos IgG e IgM contra antígenos de cardiolipina - lecitina - colesterol ubicados en las paredes del treponema pallidum. Sin embargo existen ciertas condiciones que pueden resultar falsos positivos en pacientes de edad avanzada, mujeres embarazadas, enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso o síndrome anti-fosfolipídico que deben ser considerados. Los resultados de estas pruebas son expresados en títulos siendo proporcional con la gravedad de la enfermedad (a mayor título de estos anticuerpos mayor actividad de la enfermedad). Después del tratamiento e incluso en pacientes con enfermedad sifilítica prolongada estos títulos disminuirían progresivamente. Ante la presencia de una prueba no treponémica positiva es imprescindible la confirmación a través de ensayos treponémicos siendo los más comunes FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) TPPA (Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay) y ELISA entre otros. De lejos el más utilizado es FTA-ABS que expresa resultados cualitativos ya sea positivo o negativo. Esta prueba confirmara la presencia de sífilis pero permanecerá positiva incluso después del tratamiento y curación de la enfermedad. Por tanto el seguimiento de eliminación de la infección será a través de la medición de títulos de pruebas no-treponémicas.

La sola presencia de RPR/VRDL y FAT-ABS positivos en el contexto clínico adecuado no es diagnóstico de NS; es importante realizar una punción lumbar en búsqueda de: pleocitosis con predominio linfocítico, proteinorraquia (elevación anormal de proteínas en líquido cefalorraquídeo) y VRDL positivo en líquido cefalorraquídeo (LCR); la presencia de uno o los tres puede ser diagnóstico de NS. Cabe destacar que la pleocitosis será mayor en las etapas tempranas de la enfermedad y disminuye en los casos de NS tardía como en la tabes dorsalis en los que el LCR puede ser totalmente normal y el diagnóstico en este caso será guiado por la sospecha diagnóstica en un paciente con serologías positivas para sífilis. Por otro lado el VDRL en LCR no está disponible en muchos países incluidos Bolivia pudiendo usarse RPR en LCR con igual validez. En el caso de no contar con ninguna prueba sifilítica en LCR la presencia de pleocitosis o proteinorraquia

ayudaran con el diagnóstico¹¹. No esta demás indicar que la especie treponema u otra espiroqueta se han podido aislar en cultivos bacterianos regulares o especializados; si es posible realizar PCR en LCR pero tiene baja sensibilidad y alta especificidad¹².

Tratamiento

Afortunadamente la penicilina sigue siendo el antibiótico de primera línea en el tratamiento de sífilis y NS. La penicilina cristalina sódica o potásica por su buena penetración a través de la barrea hemato-encefálica es el tratamiento de elección. La dosis es de 3-4 000 000 000 UI vía intravenosa (IV) cada 4 horas por 10-14 días. En caso de antecedentes de alergia a la penicilina, la terapia de desensibilización está indicada. Si esta no es posible, doxiciclina 200 mg cada 12 hrs por 28 días es otra opción. Otra alternativa con menor soporte de guías internacionales es ceftriaxona 1 g IV cada 12 hrs por 14 días¹³.

La respuesta terapéutica es evaluada a través de la reducción de los títulos de RPR o VDRL y la re-evaluación del LCR. Se espera una resolución de la pleocitosis al sexto mes del tratamiento y declinación de los títulos de VDRL-LCR y normalización de proteinorraquia a los 12 meses de tratamiento. Por tanto, es recomendable repetir la punción lumbar a los 6 meses; en caso de persistir pleocitosis está indicado repetir el tratamiento antibiótico^{14,15}.

Es necesario recordar la reacción de Jarich-Herxheimer que consiste en fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, leucocitosis y linfopenia. Esta reacción se produce aproximadamente 4-12 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico y dura entre 12 a 24 horas; esta es una reacción inflamatoria ante la

presencia de antígenos fosfolípidicos liberados de la pared de las espiroquetas al ser destruidas; su tratamiento será sintomático.

Conclusiones

Actualmente la NS es una condición poco común pero aun presente sobre todo en pacientes con factores de riesgo como portadores de VIH o conductas sexuales riesgosas. Debe considerarse el diagnóstico de neurosífilis en casos atípicos de meningitis aséptica, evento vascular agudo sin factores de riesgo cardiovascular y contexto clínico adecuado, pacientes con deterioro cognitivo rápido o ataxia sensorial. El diagnóstico se hará con la presencia de pruebas no treponémicas positivas y con la confirmación con pruebas treponémicas y alteraciones de LCR como pleocitosis, proteinorraquia y VDRL-LCR (+). La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección pero otras alternativas incluyen doxiciclina y ceftriaxona. El monitoreo a la respuesta terapéutica será observando la reducción de títulos de pruebas serológicas y la resolución de los hallazgos de LCR principalmente pleocitosis a los 6 meses post tratamiento.

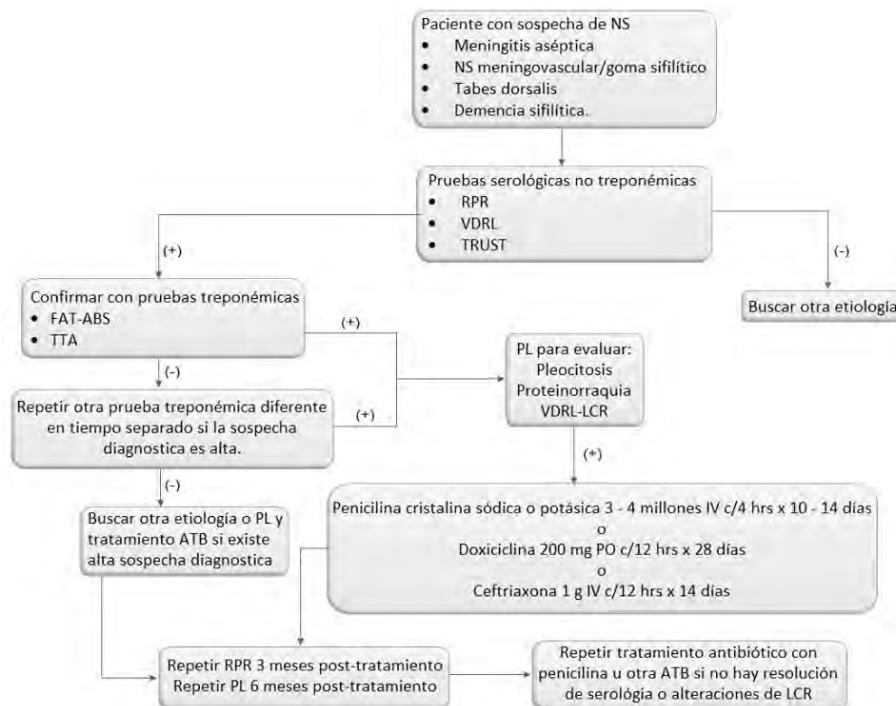
La **Figura 1** sugiere un algoritmo diagnóstico y terapéutico de NS.

Conflictos de interés

Dr. Ariel Antezana sirve como consultante de las compañías Biogen idec, Genzyme y TEVA. Reporta ningún conflicto de interés relacionado con el presente manuscrito.

Estudiante Alejandro Antezana reporta ningún conflicto de interés.

Dr. Carlos Teran reporta ningun conflicto de interes.



Abreviaciones: NS: neurosífilis; RPR: Rapid Plasma Reagin; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; TRUST: Toluindine Red Unheated Serum Test; FAT-ABS: Fluorescent Treponemal Antibody Absorption; TPPA : Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay; PL: Punción Lumbar; LCR: Líquido Cefalorraquídeo; ATB: Antibiótico

Figura 1. Algoritmo de enfoque diagnóstico, tratamiento y seguimiento sugerido para neurosífilis.