



Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: Descripción y comparación de dos cohortes históricas

Martín Lasso B., M. Elvira Balcells M., Ana Fernández S., Pablo Gaete G., Michel Serri V., Jorge Pérez G., Carolina Chain A., Inés Cerón A., Clara Duque O. y Anamaría Ramírez B.

Hospital Dr. Sotero Del Río,
Santiago, Chile

Unidad de Infectología (MLB, AFS,
PGG, MSV, ICA, ARB)
Laboratorio Central, Laboratorio de
Sífilis (CDO)

Hospital Clínico Universidad
Católica de Chile, Santiago

Unidad de Infectología (MEBM)

Hospital Padre Hurtado
Santiago, Chile

Servicio de Medicina (JPG)

Hospital Regional de Temuco
Unidad de Infectología (CCA)

Recibido: 11 de marzo de 2009

Aceptado: 4 de octubre de 2009

Correspondencia a:

Martín Lasso Barreto
zoalde@yahoo.com

Neurosyphilis in the patients with and without HIV infection. Description and comparison of two historical cohorts

Neurosyphilis follows a more aggressive and different clinical course in HIV-infected patients compared to patients with normal immunity. Two historical series of patients with a diagnosis of neurosyphilis between 1995 and 2008 were compared: they included a group of 15 patients with and 28 patients without HIV infection. Probability of neurosyphilis in patients with positive serum VDRL (+) was increased in patients infected with HIV compared to HIV (-) negative patients (OR: 62.37 IC:95% (32.1-119.1) p value:< 0,001). Predominant clinical manifestations in neurosyphilis in the HIV (-) group were ocular abnormality, vascular encephalic and spinal cord lesions. In the HIV (+) positive group, they were fever, ocular abnormalities and headache. There were no differences in cerebrospinal fluid characteristics between both groups. Neurosyphilis was diagnosed even in patients with blood VDRL of < 1:32: 17,8% of HIV (+) and 60% of HIV (-) patients. Penicillin sodium at dose \geq than 18.000.000 IU/day IV during 14 days was the most common treatment. In patients with clinical neurosyphilis, 93% of HIV (-) group, and 54,2% of HIV (+) group had persistent neurological sequels. Three HIV (+) patients died due to causes not related to neurosyphilis.

Key words: Neurosyphilis, HIV, CSF, lumbar puncture, VDRL uveitis.

Palabras clave: Neurosífilis, VIH, LCR, punción lumbar, VDRL uveítis.

Introducción

La sífilis en el paciente con infección por VIH es más agresiva, de evolución más acelerada y de expresión clínica distinta que en inmunocompetentes^{1,2}. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es más frecuente y precoz, estimándose que la prevalencia de neurosífilis en pacientes infectados por VIH cursando sífilis en etapa latente va de 9,1% hasta 23,5%^{3,4}. Por ende, el grado de sospecha de neurosífilis en estos pacientes debe ser alto y el diagnóstico buscado dirigidamente. Sin embargo, aún no se han validado con rigurosidad criterios clínicos o de laboratorio que indiquen la necesidad de realizar una punción lumbar en el individuo infectado por VIH con diagnóstico de sífilis⁵.

En Chile, se han reportado esporádicamente series de casos de neurosífilis en individuos inmunocompetentes^{6,7} y existe sólo una serie publicada de seis casos de neurosífilis en pacientes con infección por VIH⁸.

El presente trabajo busca establecer diferencias en el riesgo de aparición de neurosífilis en pacientes con sífilis portadores de VIH respecto de los no portadores

del virus, así como las posibles variaciones en relación a sus manifestaciones clínicas, evolución y respuesta al tratamiento.

Pacientes y Métodos

El laboratorio de sífilis del Hospital Dr. Sótero del Río registra en forma sistemática los resultados de sus exámenes desde el año 1994. De allí se seleccionaron todos aquellos pacientes con un VDRL positivo en sangre \geq 1: 2. A su vez, se revisaron los registros de la base de datos en sistema Acces® de la Unidad de Infectología del establecimiento, con información desde el año 1997 y los registros manuscritos del Programa de Enfermedades de Transmisión Sexual, para seleccionar los pacientes portadores de VIH con un VDRL positivo en sangre \geq 1: 2. Se incluyó además en el análisis un paciente con infección por VIH y neurosífilis en control en Temuco, Región de la Araucanía.

Se cotejó la información separando en dos grupos a los pacientes:



- a) Pacientes seronegativos para VIH con VDRL positivo en sangre, del que, dado el gran número de pacientes en esta condición (25.960 casos) y en muchos de los cuales únicamente se disponía del informe del examen realizado, sin una historia clínica asociada (trabajadoras sexuales o controles rutinarios de instituciones o empresas), se seleccionaron sólo aquellos que disponían de una prueba treponémica positiva: microhemaglutinación para *Treponema pallidum* (MHA-TP), de modo que en todos los casos de este grupo se trató de sífilis confirmada.
- b) Pacientes portadores de VIH con VDRL positivo en sangre. En este grupo no se exigió prueba treponémica confirmatoria y debido al carácter retrospectivo del presente trabajo, no se solicitó esta prueba en los casos seleccionados que aún estaban en control.

Por otro lado, se seleccionaron todos los pacientes con VDRL positivo en LCR de la base de datos del Laboratorio de Sífilis, verificando que tuvieran también un VDRL positivo en sangre. Estos pacientes fueron considerados como portadores de neurosífilis y se buscó dirigidamente la presencia de pruebas treponémicas positivas como el MHA-TP o el *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-ABS).

Definiciones. *Neurosífilis confirmada:* VDRL positivo en sangre y en LCR más una prueba treponémica positiva en sangre. *Neurosífilis probable:* VDRL positivo en sangre y en LCR en ausencia de una prueba treponémica confirmatoria. *Nuevo evento de neurosífilis:* aquellos pacientes que habiendo resuelto las manifestaciones clínicas y disminuido en más de cuatro veces su dilución de VDRL en plasma, nuevamente presentaron una dilución de VDRL cuatro veces mayor al valor previo más bajo, reaparición de síntomas atribuibles a neurosífilis y un VDRL reactivo en LCR.

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes con criterios de neurosífilis confirmada y probable para obtener información respecto a edad, sexo, manifestaciones clínicas, análisis citoquímico del LCR, tratamiento anti-lúes recibido, evolución clínica y de laboratorio, y mortalidad. En el grupo neurosífilis e infección por VIH se obtuvo información respecto de carga viral y recuento de linfocitos CD4, uso de terapia anti-retroviral y presencia de infecciones oportunistas concomitantes al momento del diagnóstico de neurosífilis. Para determinar si existía diferencia entre los dos grupos en cuanto a riesgo de presencia de neurosífilis se aplicó un modelo caso-control no pareado, se obtuvo *odds ratio* con un IC 95% y para definir la significancia estadística se usó la prueba de chi cuadrado. Para establecer si existía diferencias en las manifestaciones clínicas se aplicó la prueba exacta de Fisher y para determinar diferencias entre las variables continuas se aplicó la prueba T de Student. Se trabajó con un valor $p < 0,05$.

Resultados

Durante un período de 13 años y 6 meses (enero 1995 a junio 2008) se registraron 3.323 casos de sífilis confirmada en pacientes seronegativos para VIH. De éstos, 15 pacientes fueron diagnosticados como neurosífilis confirmada (0,45%), de los cuales dos desarrollaron episodios recurrentes (en total 17 episodios de neurosífilis). La edad promedio de estos pacientes fue 50,2 años (rango: 35-73 años). La relación hombre: mujer fue de 14:1 (Tabla 1). Cuatro de estos 15 pacientes fueron diagnosticados entre enero de 1995 y junio de 1997 siendo ésta la razón para que existiera diferencia en los períodos de observación de los dos grupos.

Paralelamente, y en un período de 11 años (julio 1997 a junio 2008), existieron 1.562 pacientes con infección por VIH/SIDA en control en la Unidad de Infectología. De éstos, 127 pacientes presentaron un VDRL (+) durante su evolución, de los cuales 28 (22%) desarrollaron neurosífilis, dos pacientes tuvieron dos episodios recurrentes (en total 30 episodios de neurosífilis). En 15 casos no se realizó prueba treponémica y en 13 se confirmó el diagnóstico con una prueba de MHA-TP positiva. La edad promedio de estos pacientes fue de 34,1 años (rango: 23-47 años), la relación hombre: mujer de 26:2, el promedio de linfocitos CD4 fue 177 células/mm³ (rango: 0-650 células/mm³) y el promedio de carga viral 572.503 copias ARN/mL (rango: 0-7.300.000). El 28,5% de los pacientes con infección por VIH se encontraba recibiendo terapia anti-retroviral al momento del diagnóstico (Tabla 2). La neurosífilis se manifestó dentro del contexto de una sífilis latente en la mayoría de los casos y en sólo 7% de las ocasiones (casos 5 y 20) se pudo verificar que se trataba de una neurosífilis temprana, esto es, dentro de los primeros 12 meses de diagnosticada la primo-infección lúética.

La probabilidad de diagnosticar neurosífilis en aquellos individuos con VDRL (+) en sangre fue significativamente mayor en los pacientes infectados por VIH que en pacientes seronegativos para este virus (OR 62,37, IC95% [32,1-119,1]; $p < 0,001$). Dentro de las manifestaciones clínicas de neurosífilis, en el grupo seronegativo para VIH predominaron el compromiso ocular (33%), accidente vascular encefálico (26,6%), compromiso vascular medular (13,3%) y fiebre (13,3%) mientras que en el grupo con infección por VIH predominaron la fiebre (42,8%), compromiso ocular (39,3%), cefalea (39,3%) y lesión vascular encefálica (17,8%). No hubo pacientes infectados por VIH con daño medular. Sólo la fiebre fue significativamente más frecuente en el grupo infectado con VIH respecto del grupo seronegativo para VIH ($p: 0,037$).

El análisis citoquímico del LCR de los pacientes con neurosífilis no mostró diferencias significativas en pacientes con y sin infección por VIH (Tabla 3). En 15 muestras



Tabla 1. Características clínicas de 15 pacientes con neurosífilis y seronegativos para VIH

Paciente	Edad (años)	VDRL Plasma/LCR (1:1:)	Compromiso vascular encefálico	Lesión medular	Cefalea	Alteración ocular	Observaciones
1	35	16 / RD	Si	No	No	No	Infarto cerebral cápsula interna izquierda
2	45	8 / 2	No	Si	No	No	Paraplejía flácida con arreflexia, con dolor inicial Completó 10 días de tratamiento
3	51	16 / 4	Si	No	No	No	Infarto isquémico de ACM Supuración de fístula perianal por 20 años
4	63	16 / 8	No	No	Si	Si	Atrofia óptica bilateral Dos episodios de neurosífilis
5	50	32/ 32	No	No	No	No	Deterioro psico-orgánico, consumo de alcohol y cocaína. Hidrocefalia
6	48	16 / 2	No	No	No	No	Paraplejía flácida aguda RM imagen inflamatoria hiperintensa en D7 y D8 compatible con mielitis transversa Hiperestesia dorsal crónica y recuperación motriz parcial
7	51	4 / 16	Si	No	No	Si	Hemiparesia braquiocrural izquierda, compromiso de tronco cerebral Recuperación motriz post-tratamiento
8	38	4 / 8	Si	No	No	No	Ataxia, vómito y mioclonias en hemicuerpo izquierdo, AVE embólico vertebro-basilar y hemiparesia derecha posterior Aneurisma basilar probablemente luético Secuela parálisis pseudo-bulbar. Dos episodios de NS
9	39	32 / 8	No	No	Si	Si	Compromiso ocular con atrofia óptica
10	73	256 / 32	Si	Si	No	No	Infarto parietal
11	39	8 / 4	No	No	Si	Si	Papiledema bilateral en FO, uveítis posterior con corioretinitis
12	62	64 / 4	No	No	Si	Si	Neuroretinitis luética y vitritis intensa ojo derecho
13	35	256 / 16	No	No	No	No	Asintomático
14	45	16 / 8	No	No	No	No	Asintomático
15	62	256 / 8	No	No	No	No	Lesiones hepáticas y pulmonares

RD: Reactivo débil, ACM: Arteria cerebral media, RM: Resonancia magnética, AVE: Accidente vascular encefálico, NS: neurosífilis, FO: Fondo de ojo

de LCR de pacientes con infección por VIH se midió niveles de adenosin deaminasa, en cuatro de ellas (26,6%), (casos 2, 7, 10 y 14), fue mayor de 7 UI/mL punto de corte establecido para la sospecha de meningitis tuberculosa. En el caso 14 en particular existió concomitantemente meningitis por *Cryptococcus neoformans* y una posible tuberculosis meníngea. El paciente recibió tratamiento para estas dos co-infecciones con respuesta satisfactoria.

En el grupo de pacientes seronegativos y en el grupo seropositivo para VIH, 17,6 y 20% respectivamente de los episodios de neurosífilis debutaron sin sintomatología neurológica, realizándose el diagnóstico sólo gracias al análisis del LCR establecido de rutina.

En 93,3 y 88,2% respectivamente de los episodios de

neurosífilis en pacientes con y sin infección por VIH, el tratamiento se realizó con penicilina G sódica en dosis diaria $\geq 18.000.000$ UI por un total de 14 días; tres pacientes recibieron 20.000.000 UI/día de penicilina G sódica por 10 días (caso 25 grupo infectado por VIH, caso 2 y 8 grupo sin infección por VIH). Hubo un paciente con infección por VIH que fue tratado con ceftriaxona por alergia grave a penicilina (caso 7) y tuvo una respuesta satisfactoria.

En pacientes co-infectados con VIH, la mediana del VDRL en sangre al momento del diagnóstico fue de 1:80; sin embargo, 17,8% de los pacientes (casos 9, 14, 15, 19 y 23) tenían un VDRL en plasma $< 1:32$ al momento del diagnóstico de neurosífilis. Tres de ellos (casos 9,15

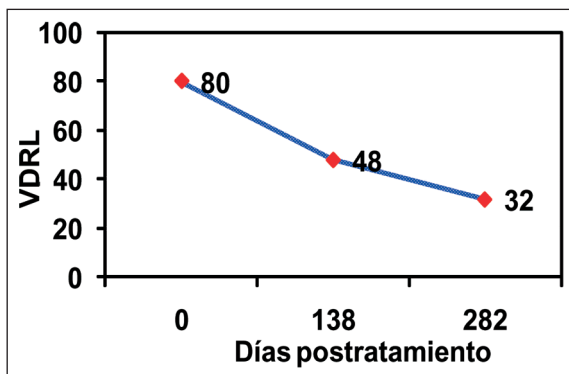


Figura 1. Descenso de la mediana de VDRL en sangre en pacientes portadores de VIH y neurosífilis post-tratamiento.

y 19) tuvieron manifestaciones neurológicas claras; en un paciente sus manifestaciones clínicas no pudieron ser atribuidas directamente a la neurosífilis por tener otras infecciones concomitantes del SNC (caso 14) y un paciente (caso 23) fue asintomático. Sólo en 13 pacientes se registró un segundo control de VDRL en sangre, en un tiempo promedio de 139 días después del primer examen, con una mediana de VDRL de 1:48, y en un tercer control la mediana de VDRL fue 1:32, en un tiempo promedio de 144 días respecto al segundo control (Figura 1). En pacientes no infectados por VIH la mediana del VDRL en sangre al momento del diagnóstico fue de 1:16, y 9 pacientes (60%) tenían un VDRL en sangre <1:32. El seguimiento de VDRL posterior sólo se realizó en cinco casos.

El desarrollo de secuelas neurológicas fue significativamente menor en pacientes con infección por VIH que en el grupo seronegativo (OR 0,09; 95% IC [0,004-0,68]). De los 14 episodios de neurosífilis en individuos sin infección por VIH que presentaron compromiso neurológico clínico, se logró recuperación neurológica completa en un solo individuo (caso 7), quedando el 93% de los pacientes con secuelas persistentes. En cambio, los 24 episodios de neurosífilis en pacientes con infección por VIH que presentaron compromiso neurológico clínico dejaron secuelas persistentes en 54,2% de los casos.

Respecto al compromiso ocular en pacientes con infección por VIH, 38 % de los 13 episodios lograron recuperación visual total, quedando 46% de los pacientes con daño visual parcial (Figura 2) y 15,5% con pérdida visual total (casos 3 y 11).

Hubo 4 (13%) de episodios de compromiso del VIII par craneal en los pacientes portadores de VIH.

No hubo mortalidad atribuible directamente a la neurosífilis en uno ni otro grupo. Tres pacientes con infección por VIH fallecieron (casos 13, 15 y 26) posteriormente, por causas no relacionadas (Tabla 2).



Figura 2. Paciente 1 con infección por VIH portador de neurosífilis con compromiso ocular y extensas lesiones cutáneas al momento de su diagnóstico (A), después de 14 días de tratamiento con penicilina e/v (B) y luego de 3 meses de TAR (C).

Discusión

En este estudio retrospectivo se encontró una probabilidad 48 veces mayor de diagnosticar neurosífilis en los pacientes con sífilis activa y co-infección por VIH *versus* un grupo de pacientes inmunocompetentes. Si bien la progresión más rápida e invasión del SNC en individuos con infección por VIH es consistente con lo reportado en la literatura médica^{3,4}, este hallazgo también puede verse influido por factores como una pesquisa activa y sistemática de neurosífilis en el paciente infectado por VIH cursando sífilis, a diferencia de los pacientes inmunocompetentes en quienes el estudio de LCR obedeció al compromiso neurológico que se presentaba en cada caso. Por otra parte, en nuestro centro, el grupo sin infección por VIH, con sífilis, está formado por un gran número de trabajadoras sexuales, en las cuales el diagnóstico de sífilis es generalmente precoz, debido a que son sometidas a controles sanitarios compulsorios que incluyen VDRL anual y tratamiento antimicrobiano inmediato de resultar positivo. En nuestros pacientes con infección por VIH no se ha incorporado aún el control rutinario de VDRL salvo cuando ingresan al programa de atención médica.

Las pruebas no treponémicas VDRL y RPR son equivalentes en el diagnóstico de sífilis activa^{2,9}. La decisión de realizar punción lumbar en pacientes con sífilis y co-infección por VIH ha sido evaluada en otras series demostrándose que un RPR >1:32 en sangre es el mejor punto



Tabla 2. Características clínicas de 28 pacientes con infección por VIH y neurosífilis

Paciente	Edad	CD4 (cél/mm ³)	Carga viral VIH (copias ARN/ml)	TAR	VDRL: Plasma/LCR (1: /1:)	MHA-TP	Lesión ocular	Fiebre	Cefalea	Lesión piel	Compromiso vascular encefálico
1	45	67	480.000	No	64 / 8	Positivo	Si	Si	Si	Si	No
2	36	ND	ND	No	256 / 16	ND	Si	Si	Si	Si	No
3	25	ND	ND	No	128 / 4	ND	Si	Si	Si	No	No
4	40	54	7.300.000	No	128 / 2	Positivo	Si	Si	No	No	No
5	30	185	0	Si	128 / 4	Positivo	Si	Si	No	Si	No
6	23	17	300.000	No	128 / 4	ND	Si	Si	No	Si	No
7	32	20	459.643	No	128 / 4	Positivo	Si	No	No	Si	No
8	27	81	210.000	No	128 / RD	ND	Si	No	Si	Si	No
9	29	247	73.000	No	16 / 2	Positivo	Si	No	No	No	No
10	26	335	570	Si	128 / RD	ND	Si	No	No	No	No
11	28	271	45.000	No	32 / 4	Positivo	Si	No	No	No	No
12	34	98	94.000	No	64 / RD	ND	No	Si	Si	No	No
13	36	342	12.000	No	32 / 32	ND	No	Si	Si	No	No
14	35	364	1.800.000	No	2 / RD	Positivo	No	Si	Si	No	No
15	45	ND	ND	No	8 / 8	ND	No	Si	Si	No	Si
16	47	267	11.000	No	512 / RD	ND	No	Si	No	No	No
17	42	ND	ND	No	256 / 16	Positivo	No	No	Si	Si	Si
18	28	ND	ND	Si	128 / 32	ND	No	No	No	No	Si
19	34	22	ND	Si	16 / RD	Positivo	No	No	Si	No	Si
20	39	179	6.200	No	256 / RD	ND	No	No	Si	No	No
21	37	650	0	Si	64 / 4	ND	No	Si	No	No	No
22	39	49	ND	No	64 / RD	Positivo	No	No	No	No	No
23	39	19	270.000	No	16 / 2	Positivo	No	No	No	No	No
24	28	292	0	Si	128 / 4	ND	No	No	No	No	No
25	33	300	94.215	Si	64 / 4	ND	No	No	No	No	No
26	32	16	94.000	No	64 / 2	Positivo	No	No	No	No	No
27	26	103	ND	No	512 / 2	ND	No	No	No	No	No
28	40	114	320.000	No	32 / 32	Positivo	No	No		No	Si

TAR: Terapia anti-retroviral, MHA-TP: microhemaglutinación para *T. pallidum*, ND: no disponible, Ol: ojo izquierdo FMS: funciones mentales superiores, TBC: tuberculosis,



Continuación Tabla 2

Observaciones
Uveítis con lesión nervio óptico Recuperación visual parcial
Panuveítis. Recuperación visual total
Panuveítis y retinitis con desprendimiento de retina
Uveítis, recuperación visual parcial Vértigo y nistagmus rotatorio Tuberculosis concomitante
Fotofobia. Recuperación visual total Tinnitus y lesión articular. Chancro sifilítico un mes antes Historia de meningitis por <i>Cryptococcus</i> sp
Dos episodios de neurosífilis Iridociclitis con recuperación visual total en 1º evento y con secuela en 2º evento post tratamiento
Ptosis y midriasis. Recuperación visual total
Corioretinitis. Recuperación visual total
Epífora, catarata y movimientos extra- piramidales Recuperación visual parcial
Dos episodios de neurosífilis con corio-retinitis. Recuperación visual parcial
Pérdida visual OI
Historia de neumonía por <i>P. jiroveci</i>
FMS comprometidas. Fallece
Compromiso de conciencia Meningitis TBC y criptocócica concomitante
CMV y bacteriemia por <i>Providencia</i> sp concomitante FMS* comprometidas y hemiparesia. Fallece
Historia de hepatitis B
Infartos en ganglios basales cerebrales
Disartría y apraxia, infarto tronco cerebral
NS como reconstitución inmune por TAR Accidente cerebro vascular
NS asintomática. Chancro sifilítico 9 meses antes
Hipoacusia, vértigo, nistagmus
NS asintomática. Neumonía bacteriana concomitante
NS asintomática Historia de retinitis por CMV, neumonía por <i>P. jiroveci</i> y <i>giardiasis</i>
Asintomático
Asintomático
Neurosífilis asintomática Historia de toxoplasmosis cerebral Fallece
Convulsiones
Convulsiones, vértigo, infartos en protuberancia, cerebelo y hemisferios. Enclaustramiento recuperado Secuela: ataxia, disartría, hemiparesia y vejiga neurogénica
CMV: citomegalovirus

Tabla 3. Características de citoquímico de LCR en pacientes con neurosífilis, con y sin infección por VIH

	VIH (-)	VIH (+)
VDRL mediana/promedio	8 / 10,85	4 / 9,04
Recuento de células/mm ³ (media)	39,3	35,1
Predominio	Mononuclear	Mononuclear
Glucosa (mg/dl) (media)	58,0	45,03
Proteína (g/L) (media)	0,83	0,90
ADA U.I./mL (media)	No disponible	5,29

de corte para decidir realizar este procedimiento, siendo muy poco probable la aparición de neurosífilis con valores por debajo de esta dilución^{5,10,11}. No obstante, 18% de los pacientes con infección por VIH en nuestra serie tenían un VDRL en plasma < 1/32 al momento del diagnóstico de neurosífilis. La guía elaborada por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC) recomienda estudiar el LCR a todo paciente infectado con VIH con sífilis latente o tardía, sífilis de duración desconocida, sífilis con síntomas y signos neurológicos y las fallas de tratamiento¹². En nuestro centro se tiende a realizar punción lumbar a todo paciente con infección por VIH y con una prueba no treponémica positiva en sangre debido a que la mayoría de los pacientes con sífilis bajo nuestro control cumple alguno de los criterios mencionados para este procedimiento, pero además debido a que la punción lumbar tiene una frecuencia muy baja (0,3%) de complicaciones^{13,14}, a que un tercio de los pacientes con sífilis temprana tiene invasión treponémica del SNC independiente de su *status* para la infección por VIH^{15,16} y a que la penicilina benzatínica im, que sería el tratamiento habitual de una sífilis sin compromiso del SNC, no alcanza niveles terapéuticos en el LCR¹. En una cohorte prospectiva de 41 pacientes, recientemente publicada, se establece como factores de riesgo asociados a la presencia de neurosífilis en pacientes infectados por VIH un nivel de linfocitos CD4 < 350 céls/ mm³, RPR >1: 128 y el sexo masculino¹⁷.

En el grupo de pacientes seronegativos para VIH, 60% (9/15) tenía un VDRL en sangre < 1/32 al momento del diagnóstico de neurosífilis. Si bien el título de la prueba no treponémica en sangre parece también ser un pobre marcador de riesgo para neurosífilis en estos casos, la baja prevalencia de neurosífilis encontrada en los pacientes inmunocompetentes con VDRL (+) (0,45%) hace cuestionable la punción lumbar rutinaria en ausencia de sintomatología neurológica.

El incremento de células y proteínas en LCR en pacientes con infección por VIH y neurosífilis, se encuentra en 38 a 69% de los casos según la serie comunicada^{17,18}. En nuestro estudio, sólo 57% de los análisis citoquímicos de LCR se encontraron alterados, principalmente a



expensas de un incremento de la celularidad. El aumento de ADA en 26,6% de las muestras de LCR evaluadas en el grupo con infección por VIH sugiere que esta enzima no tiene la misma especificidad para el diagnóstico de meningitis tuberculosa que en pacientes sin infección por VIH y presenta falsos positivos en la neurosífilis, tal como está descrito para el linfoma del SNC, meningitis criptocócica, meningo-encefalitis y poli-radiculopatía por citomegalovirus^{19,20}. El diseño del estudio no permitió determinar la sensibilidad o especificidad del VDRL en LCR para el diagnóstico de neurolúes.

Una mención especial merecen los pacientes con neurosífilis y compromiso ocular, la mayoría de los cuales tuvieron una excelente respuesta al tratamiento y pasaron de la ceguera hasta la recuperación visual satisfactoria. La triada exantema, cefalea y compromiso ocular, descrita previamente²¹, no fue habitual en nuestra serie. Por otra parte, el nivel de linfocitos CD4 bajo no parece ser un elemento categórico al momento de definir el riesgo de compromiso ocular y del SNC en el binomio sífilis-infección por VIH; en nuestra serie 39,1% (9/25) de todos los pacientes y 33% (2/6) de aquellos con compromiso ocular tenían linfocitos-CD4 > 200 céls/mm³ al momento de su diagnóstico, lo que coincide con lo reportado por otros autores²¹.

La neurosífilis además puede producir compromiso del VIII^o par craneal especialmente en el paciente VIH. Una serie tailandesa, retrospectiva, de 85 casos de oto-sífilis, determinó como las principales manifestaciones clínicas: pérdida auditiva 90,6%, tinnitus 72,9% y vértigo 52,9%; no obstante, en esta serie apenas 5,4% tenía un LCR compatible con neurosífilis²².

Las anomalías del LCR en la neurosífilis deberían tender a mejorar a los seis meses, llegando a un LCR normal en dos años post-tratamiento¹². Sin embargo, la normalización del LCR puede ser variable, siendo más rápida en pacientes inmunocompetentes y, dentro del grupo VIH, tarda más tiempo en corregirse cuando el recuento de CD4 es < 200 céls/mm³²³. Un estudio reciente sugirió que la normalización de los títulos de RPR séricos luego del tratamiento de la neurosífilis podría ser un predictor eficiente, tanto de la normalización del LCR como de la resolución del cuadro clínico, proponiéndose prescindir de la punción lumbar para evaluar el éxito terapéutico. El estudio encontró que más de 90% de los pacientes con un RPR normal a los 13 meses posteriores al tratamiento de neurosífilis tenían resolución clínica y normalización del LCR²⁴. En nuestra cohorte de pacientes con infección por VIH se pudo observar un descenso en aproximadamente 50% de la dilución de VDRL en sangre a las 20 semanas en promedio; sin embargo, no se realizó un seguimiento de títulos sistemático en el tiempo.

El tratamiento de elección de la neurosífilis ha sido siempre penicilina G sódica endovenosa en altas dosis (18 a 24.000.000 UI/día) durante al menos 2 semanas, pero alternativas como ceftriaxona pueden ser válidas en caso de alergia o falla terapéutica²⁵.

Por último, es importante señalar que lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno de la neurosífilis es fundamental ya que 54 a 93% de los casos presentados tuvieron secuelas neurológicas irreversibles. Es llamativo que el porcentaje de secuelas fue significativamente mayor en el grupo de pacientes sin infección por VIH/SIDA que en el grupo con esta infección. Esto pudiera deberse a un diagnóstico más tardío ya que la punción lumbar sólo se realizó en caso de sintomatología neurológica en el grupo de no portadores de VIH.

El presente trabajo refuerza la importancia de la búsqueda activa de la neurosífilis en el binomio infección por VIH-sífilis, dada la alta prevalencia de neurosífilis asintomática y con títulos bajos de VDRL en sangre en estos pacientes. Lamentablemente, pese a ser una enfermedad tratable en forma exitosa con penicilina, sigue existiendo un alto porcentaje de secuelas neurológicas, lo cual refuerza la necesidad de llegar a un diagnóstico de manera más precoz y considerar el inicio de tratamiento una urgencia.

Resumen

La neurosífilis se desarrolla de un modo más agresivo y con un perfil clínico distinto en el paciente infectado por VIH respecto de aquel que no lo está. Se comparan dos series históricas de pacientes con neurosífilis, entre 1995 y 2008: un grupo de 28 pacientes portadores de VIH y otro de 15 pacientes seronegativos para VIH. La probabilidad de encontrar neurosífilis en pacientes con VDRL positivo en sangre fue mayor en los pacientes con infección por VIH respecto de los seronegativos para VIH (OR: 62,37 IC: 95% (32,1-119,1) p: < 0,001). Las manifestaciones clínicas predominantes en el grupo seronegativos para VIH fueron: alteraciones oculares, vascular-encefálicas y medulares; en el grupo con infección por VIH: fiebre, compromiso ocular y cefalea. No existieron diferencias en las características del análisis citoquímico de LCR entre ambos grupos. La punción lumbar se realizó con un VDRL en sangre < 1:32 en 17,8% de los pacientes con infección por VIH y en 60% de los seronegativos. El tratamiento más habitual fue penicilina G sódica a dosis \geq 18.000.000 UI/día iv durante 14 días. De los pacientes con neurosífilis clínica, 93% del grupo seronegativo para VIH y 54,2% del grupo con infección por VIH tuvieron secuelas neurológicas persistentes. Tres pacientes infectados por VIH fallecieron por causa no atribuible a la neurosífilis.



Referencias

- 1.- Musher D M, Hamill R J, Baugho R E. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990; 113: 872-81.
- 2.- Tramont E C. *Treponema pallidum* (Syphilis) En Mandell, Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. 6th ed. 2005. Elsevier. Philadelphia. pp 2768-85.
- 3.- Holtom P D, Larsen R A, Leal M E, Leedom J M. Prevalence of neurosyphilis in human immunodeficiency virus infected patients with latent syphilis. *Am J Med* 1992; 93: 9-12.
- 4.- Bordon J, Martínez-Vázquez C, Álvarez M, Miralles C, Ocampo A, de la Fuente-Aguado J, et al. Neurosyphilis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 864-9.
- 5.- Marra C M, Maxwell C L, Smith S L, Lukehart S A, Rompalo A M, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis. Association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369-76.
- 6.- Barrientos N. Aspectos actuales de la neurosífilis. Estudio de 15 pacientes. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 1983; 21: 54-60.
- 7.- Rivera E, Codjambassis L, Cabello F. Neurosífilis: estudio de 19 casos en Valparaíso, Chile. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2002; 40: 253-7.
- 8.- Silva C, Agar A M, Guzmán M A, Thompson L, Sepúlveda C. Neurosífilis e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1). Experiencia con 6 casos. *Rev Méd Chile* 1994; 122 (12): 1393-7.
- 9.- Castro R, Prieto E S, da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal test in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. *Clin Lab Anal* 2008; 22 (4): 257-61.
- 10.- Libois A, De Wit S, Poll B, García F, Florence E, Del Río A, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sexually Trans Dis* 2007; 34 (3): 141-4.
- 11.- Ghanem K G, Moore R D, Rompalo A M, Erbeling E J, Zenilman J M, Gebo K A. Lumbar puncture in HIV infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (6): 816-21.
- 12.- Workowski K A, Berman S M. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2006 August 4; 55 (RR-11): 1-94.
- 13.- Sempere A P, Berenguer-Ruiz L, Lezcano-Rodas M, Mira-Berenquer F, Waez M. Punción lumbar: sus indicaciones, contraindicaciones, complicaciones y técnica. *Rev Neurol* 2007; 45 (7): 433-6.
- 14.- Wiesel J, Rose D N, Silver A L, Sacks H S, Bernstein R H. Lumbar puncture in asymptomatic late syphilis. An analysis of the benefits and risks. *Arch Intern Med* 1985; 145 (3): 465-8.
- 15.- Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Rockmeyer N H, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med* 1996; 72: 176-81.
- 16.- Rolfs R T, Joesoef M R, Hendershot E F, Rompalo A M, Augenbraun M H, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 307-14.
- 17.- Ghanem K G, Moore R D, Rompalo A M, Erbeling E J, Zenilman J M, Gebo K A. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1 infected patients. *AIDS* 2008; 22 (10): 1145-51.
- 18.- Appleman M E, Marshall D W, Brey R L, Houk R W, Beatty D C, Winn R E, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients without AIDS who are seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 158 (1): 193-9.
- 19.- Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Eliás M J, Casado J L, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 471-6.
- 20.- Lasso M, Pérez J, Noriega LM, Albert F, González P, Malebran A. Poliradiculopatía por citomegalovirus en dos pacientes con SIDA: tratamiento exitoso con terapia antiretroviral de alto grado de actividad (TAAGA). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1061-4.
- 21.- Parc C, Chahed S, Patel S, Salmon-Ceron D. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France. *Sexually Trans Dis* 2007; 34(8): 553-6.
- 22.- Yimtae K, Srirompotong S, Lertsukprasert K. Orosyphilis: A review of 85 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 67-71.
- 23.- Marra C M, Maxwell C L, Tantaló L, Eaton M, Rompalo A M, Raines C. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: Does HIV status matter. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (7): 1001-6. Epub 2004 Mar 16.
- 24.- Marra C M, Maxwell C L, Tantaló L C, Sahi S K, Lukehart S A. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis*, 2008; 47 (7): 893-9.
- 25.- Marra C M, Boutin P, McArthur J C, Horwitz S, Simpson P A, Haslett J A, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (3): 540-4.