Enfoque práctico de la neurosífilis meningovascular: a propósito de un caso presuntivo

Meningovascular neurosyphilis practical approach. Report of a presumptive case.

Jairo Guerrero-Vega (1), Lina M. Ariza-Serrano (1), Paola Ortiz (2)

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 62 años de edad, con ataque cerebrovascular (ACV) isquémico de circulación posterior, secundaria a neurosífilis meningovascular presuntiva, sin coinfección por VIH. La neurosífilis puede tener una presentación clínica heterogénea, siendo el ACV isquémico una de sus principales manifestaciones. El diagnóstico se realiza básicamente con confirmación serológica de la sífilis y posteriormente el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). Un diagnóstico y tratamiento oportuno puede prevenir complicaciones neurológicas a futuro. La recomendación de manejo actual sigue siendo la penicilina cristalina endovenosa.

PALABRAS CLAVE: neurosífilis, ACV isquémico, líquido cefalorraquídeo (DeCS).

SUMMARY

We present a 62 year-old male who had a posterior circulation ischemic stroke probably due to meningovascular neurosyphilis, without HIV coinfection. Neurosyphilis can present in a heterogeneous manner. The diagnosis is made with the serologic confirmation, as well as a CSF study. A prompt diagnosis and treatment can prevent neurologic complications.

KEY WORDS: Neurosyphilis, Ischemic stroke, CSF (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, de la subespecie *pallidum*¹. Esta infección ha presentado un aumento en su incidencia en los últimos años, principalmente en hombres homosexuales. Se considera una enfermedad de gran importancia en salud pública, y si se logrará un diagnóstico y tratamiento oportuno, se podría disminuir significativamente las complicaciones asociadas con su evolución².

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) por el *Treponema pallidum* puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, manifestándose clínicamente de múltiples formas, motivo por el cual ha sido denominada como “la gran imitadora”³. En la actualidad, las variantes vasculares y meníngeas se consideran las de presentación más frecuentes⁴.

A continuación, se presenta el caso clínico de un paciente con neurosífilis meningovascular presuntiva, sin coinfección

por VIH. Se describe un algoritmo diagnóstico y se revisa el tratamiento sugerido según las guías internacionales más recientes.

Presentación del caso

Paciente masculino de 62 años, inmunocompetente y sin factores de riesgo cardiovasculares, quien asistió a urgencias, con un déficit neurológico súbito. Al momento de nuestra valoración el paciente se encontraba alerta, orientado en las 3 esferas, con lenguaje fluido, entendía, nominaba y repetía adecuadamente. Se encontraba disártrico, con isocoria de 3 mm, normorreactiva, reflejo fotomotor y acomodación conservados y sin anormalidades en la función pupilar. El fondo de ojo no tenía alteraciones. No presentaba recortes campimétricos a la confrontación, los movimientos oculares estaban conservados, únicamente había sutil nistagmus en upbeat a la mirada vertical, no había ninguna alteración de pares bajos. La fuerza era 4+ /5 en el hemicuerpo izquierdo,

(1) Residente de Neurología, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

(2) Neuróloga, máster en Epidemiología Clínica, Bogotá, Colombia

el otro hemisferio estaba en 5/5. Tenía RMT ++++/++++ en hemisferio izquierdo y ++/++++ en hemisferio derecho. No se encontraron alteraciones en sensibilidad superficial ni profunda. Estaba dismétrico y con disdiadococinesia izquierda. Tenía una marcha atáxica, sin lograr establecer la deambulación de manera independiente. No presentaba signos meníngeos. Se le realizó una RNM cerebral simple en donde se documentó un ACV isquémico pontico derecho con extensión al pedúnculo cerebeloso inferior ipsilateral (figura 1). Dentro de los estudios de estratificación, se le realizó un doppler de vasos de cuello, que no mostró lesiones aterotrombóticas ni estenóticas. El ecocardiograma transesofágico mostró una aurícula izquierda de tamaño normal con una FEVI del 55 %, el EKG se encontraba en ritmo sinusal, el colesterol total estaba en 203 mg/dl, el HDL en 70 mg/dl y los triglicéridos en 91 mg/dl. Dado que se trataba de un paciente joven, también se le realizó cardiolipina IgM: 8.04 U/ml y cardiolipina IgG: 10.78 U/ml, los cuales se encontraban negativos según los valores estipulados por nuestro laboratorio. La RPR era positiva (1/32 diluciones), además de FTA-ABS positivo en suero. VIH negativo. Se procedió a la realización de una punción lumbar diagnóstica que mostró citoquímico de LCR: incoloro, con leucocitos en 8/mm³, glucosa de 45 mg/dl, proteínas de 52 mg/dl, VDRL no reactivo, gram sin gérmenes, BK, tinta china y KOH negativos, la PCR para micobacterias estaba negativa. Se consideró sífilis meningovascular presuntiva, y se inició manejo con penicilina cristalina 4'000.000 U endovenosa c/4 horas hasta completar 14 días. Actualmente nos encontramos en seguimiento serológico y de LCR de manera ambulatoria del paciente.

DISCUSIÓN

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual con compromiso sistémico y de presentación clínica heterogénea, la cual se clasifica en estadios según los síntomas y el tiempo de evolución desde la infección inicial (tabla 1)². Una de sus principales complicaciones es el compromiso a nivel del SNC, lo cual puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, y se denomina neurosífilis¹.

La neurosífilis puede ocurrir en cualquier momento desde la primo infección, y no es sinónimo de sífilis terciaria⁵. Se piensa que en la mayoría de las personas infectadas por sífilis ocurre una invasión temprana del *Treponema pallidum* en el SNC, que posteriormente es depurada por el sistema inmune; sin embargo, en algunos pacientes puede permanecer en el SNC causando complicaciones neurológicas^{1,6}.

Los pacientes infectados con esta entidad pueden encontrarse desde asintomáticos, hasta presentar cuadros neurológicos muy complejos como el tabes dorsal o la parálisis general progresiva (tabla 2)⁷. Según el tiempo de evolución de la enfermedad, y con un punto de corte de 1 año, se puede clasificar esta infección en temprana o tardía².

La sífilis meningovascular generalmente es de presentación tardía, apareciendo aproximadamente 5 a 10 años posterior a la primoinfección. Puede afectar vasos de mediano o gran tamaño (arteritis de Heubner)⁸, caracterizado por una arteritis obliterante con proliferación fibroblástica de la íntima y disminución del calibre de la capa media; también puede afectar vasos de pequeño tamaño (arteritis de Nissl-Alzheimer)⁹, con engrosamiento endotelial y de la

Figura 1. Imagen de resonancia magnética cerebral, cortes axiales. A. Lesión pontica paramediana derecha con restricción en la difusión. B. Representación en el mapa ADC. C. Lesión hiperintensa en T2 en la misma localización. Hallazgos en relación con infarto agudo de circulación posterior.

Tabla 1. Estadios de la sífilis**

Estadio	Tiempo	Síntomas
*Primaria	2 a 4 semanas post-exposición.	Chancro no doloroso, usualmente en área genital.
*Secundaria	2 a 8 semanas después del chancro.	Síntomas sistémicos: Fiebre, rash, cefalea, adenopatías. Puede ser asintomática.
*Latente temprana	Durante el primer año.	Asintomático. Diagnóstico serológico: Seroconversión o aumento de 4 veces o más los títulos de la prueba no treponémica.
*Latente tardía	Después del primer año o tiempo desconocido.	Asintomático.
*Terciaria	Después de 1 año hasta décadas.	Compromiso cardiovascular (ejemplo: dilatación aórtica), gomas de piel, huesos o cualquier órgano, algunos tipos de neurosífilis.
*Neurosífilis	Ver tabla 2	Ver tabla 2

Adaptado de Clement et al².Tabla 2. Presentaciones clínicas de la neurosífilis****

Neurosífilis temprana	Compromiso de meninges, LCR, y vasos sanguíneos. Presente en semanas, meses, o pocos años después de la infección inicial.
*Neurosífilis asintomática	Meningitis asintomática, definida por cambios en el LCR.
*Meningitis sífilítica	Irritación meníngea, fiebre, cefalea, compromiso de pares craneales (II, III, IV, VI, VII, VIII).
*Neurosífilis meningovascular	Meningitis asociada a ACV isquémico, usualmente en territorio de la ACM.
Neurosífilis tardía	Compromiso del parénquima cerebral o espinal. Ocurre años a décadas después de la infección inicial.
*Parálisis general progresiva	15 a 20 años después de la primoinfección. Caracterizado por deterioro cognitivo, cambios de personalidad, puede haber pupilas de Argyll-Robertson.
*Tabes dorsal	25 a 30 años después de la primoinfección. Compromiso de médula espinal a nivel de los cordones posteriores, cursa con dolor, ataxia sensitiva, arreflexia y disfunción vesical. Puede haber pupilas de Argyll-Robertson o atrofia óptica.

**Adaptado de Marra (7), Wong et al¹⁰.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

adventicia. Este proceso arterítico conlleva a la disminución progresiva de la luz del vaso afectado, con la subsecuente trombosis e infarto cerebral³. Además puede existir compromiso de la circulación anterior y posterior, siendo más frecuente a nivel de la arteria cerebral media o sus ramas^{1,10}. Las manifestaciones clínicas van a depender de la localización de la lesión isquémica. Este paciente cursó con sífilis meningovascular con compromiso de territorio posterior, y se manifestó con ataxia - hemiparesia explicada por el territorio afectado.

A diferencia de otras causas de ACV isquémico, los pacientes con sífilis meningovascular cursan con síntomas que preceden por semanas a meses al evento cerebrovascular

agudo, caracterizados por cefalea, malestar general, cambios de personalidad y labilidad emocional¹¹. Posiblemente estos síntomas son explicados por el compromiso meníngeo asociado, y pueden resultar útiles para el enfoque diagnóstico de un paciente con ACV isquémico.

Para realizar el diagnóstico de neurosífilis, en primera instancia, es fundamental realizar la confirmación serológica de la sífilis, es decir, un tamizaje inicial con una prueba no treponémica (VDRL o RPR) en suero, y la posterior confirmación con una prueba treponémica, generalmente FTA-ABS1. En el contexto del paciente con ACV isquémico, se recomienda realizar el tamizaje en pacientes con ACV criptogénico, principalmente en aquellos pacientes con VIH, jóvenes o sin factores de riesgo convencionales⁴.

Una vez se confirme el diagnóstico serológico de sífilis, en el contexto de un paciente que cursa con déficit neurológico, se debe realizar el estudio del LCR. Es indispensable procesar el VDRL en LCR, teniendo siempre en cuenta que un resultado negativo no descarta la enfermedad, ya que la sensibilidad de esta prueba es baja (30 – 70 %), sin embargo, la especificidad es muy alta (99.8 %). En caso de obtener un resultado negativo de VDRL en LCR, se debe evaluar la celularidad y la proteinorraquia, niveles $> 5 \times 10^6/L$ y/o $> 45 \text{ gr/L}$ respectivamente, pueden hacer el diagnóstico de la enfermedad (figura 2). Hay que tener en cuenta que los pacientes con coinfección por VIH requieren un punto de corte más alto de pleocitosis ($> 20 \times 10^6/L$), ya que los valores menores pueden ser explicados por la misma infección por el virus¹². Por este motivo se sugiere realizar serología para VIH a todo paciente con sífilis meningovascular¹⁰.

Con respecto al uso del FTA-ABS en LCR, a diferencia del VDRL, esta prueba tiene una sensibilidad alta, pero es poco específica, teniendo su mayor tasa de falsos positivos por punciones traumáticas¹². Podría ser útil para descartar la enfermedad, sin embargo una revisión sistemática concluyó que un resultado negativo podría no excluir el diagnóstico de neurosífilis si la sospecha clínica es muy alta¹³. La guía canadiense para el diagnóstico de neurosífilis propone realizar este estudio solo en ciertas situaciones especiales (figura 2)¹².

En 1990, la CDC propuso 2 definiciones de acuerdo a lo previamente expuesto, considerando neurosífilis confirmada aquellos pacientes con sífilis en cualquier estadio y con un VDRL reactivo en LCR, y neurosífilis presuntiva para aquellos pacientes con: 1) Sífilis en cualquier estadio, 2) VDRL en LCR no reactivo, 3) pleocitosis y/o hiperproteinorraquia, 4) Clínica no explicada por otra causa¹⁴. En el contexto de nuestro paciente se consideró una neurosífilis presuntiva, ya que el VDRL en LCR fue no reactivo, sin embargo se documentó alteración del citoquímico y se descartaron otras causas de ACV con los estudios de estratificación.

Una vez realizado el diagnóstico de neurosífilis, se debe realizar el manejo de la infección. Las guías de manejo de enfermedades de transmisión sexual de la CDC 2015 recomiendan como primera línea el tratamiento con penicilina cristalina 18 a 24 millones de unidades IV al día, divididas cada 4 horas o en infusión, por 10 a 14 días. Como régimen

alternativo penicilina procaína 2.4 millones de unidades IM al día + probenecid 500 mg vía oral 4 veces al día, por 10 a 14 días. En pacientes alérgicos a la penicilina, sugieren un esquema con ceftriaxona 2 gr IM o IV al día, por 10 a 14 días, sin embargo, la evidencia es escasa. Hay que tener en cuenta que los pacientes con coinfección por VIH no requieren modificaciones en el manejo¹⁵.

Es importante realizar seguimiento serológico con pruebas no treponémicas a los 3, 6, 12 y 24 meses, y también controles de LCR cada 6 meses hasta que resuelva la pleocitosis, teniendo en cuenta que las proteínas y el VDRL presentan un descenso lento^{12,15}. Se debe reiniciar tratamiento en aquellos pacientes que no presenten descenso de pleocitosis a los 6 meses o en quienes persistan con hiperproteinorraquia o pleocitosis a los 2 años de completado el tratamiento¹⁵.

En cuanto al manejo agudo del ACV isquémico, existen reportes de casos donde se ha documentado una buena respuesta clínica a la trombolisis endovenosa con rtPA¹⁶. No existen guías exclusivas para el manejo agudo del ACV isquémico secundario a la sífilis meningovascular, sin embargo sugerimos seguir las recomendaciones de manejo de la AHA/ASA 2013/2015, teniendo en cuenta que la trombolisis no es guiada por la etiología del ACV isquémico. Desafortunadamente nuestro paciente tenía 10 días de evolución de los síntomas, motivo por el cual no fue candidato a estrategias de reperfusión.

CONCLUSIÓN

La neurosífilis es una causa de ACV isquémico, se recomienda el tamizaje con pruebas no treponémicas, principalmente en aquellos pacientes jóvenes, con ACV criptogénico y sin factores de riesgo asociados. Es fundamental tener en cuenta la importancia del estudio del LCR y saber interpretarlo, siempre teniendo en cuenta que un VDRL no reactivo en LCR no descarta el diagnóstico de esta enfermedad. La penicilina cristalina sigue siendo el manejo de primera línea.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico y manejo del paciente con sospecha de neurosífilis sin VIH*.
*Adaptado de Wong et al¹⁰.

REFERENCIAS

- Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(5):e157-68.
- Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(18):1905-17.
- Bhai S, Lyons JL. Neurosyphilis Update: Atypical is the New Typical. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(5):481.
- Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. *Int J Stroke.* 2011;6(2):136-43.
- Hook EW III, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* 1992; 16;326(16):1060-9.
- Halperin JJ. A tale of two spirochetes: lyme disease and syphilis. *Neurol Clin.* 2010;28(1):277-91.
- Marra CM. Update on neurosyphilis. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11(2):127-34.
- Jiménez JA, Ladino L, Uribe CS, et al. Neurosífilis meningovascular con trombosis de la arteria basilar. *Biomédica* 2012; 32(1): 7-12.
- Montes MI, Millán P, Uribe CS. Arteritis de Nissl en sífilis meningovascular y falla terapéutica con ceftriaxona. Informe de un caso y revisión en la literatura. *MedUNAB* 2006; 9(2):174-78.
- Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2010;9(11):1085-96.
- Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, Smith BR, Hedley-Whyte ET, Mateen FJ. Infectious causes of stroke. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(9):869-80.
- Wong T, Fonseca K, Chernesky MA, Garceau R, Levett PN, Serhir B. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the diagnosis of neurosyphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26(Suppl A):18A-22A.
- Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis.* 2012;39(4):291-7.
- Wharton M, Chorba TL, Vogt RL, Morse DL, Buehler JW. Case definitions for public health surveillance. *MMWR Recomm Rep.* 1990;39(RR-13):1-43.
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1-137.
- Han JH, Lee CC, Crupi RS. Meningovascular syphilis and improvement with tissue-plasminogen activator (t-PA). *Am J Emerg Med.* 2004;(5):426-7.