

Caso clínico

NEUROSÍFILIS

Dra D. Paciel, X. Mencía



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

- 35 años, SM, primaria incompleta. HSH.
- AP: retardo mental, sífilis diagnosticada en 2010 tratamiento con penicilina benzatinica 2.400.000 UI i/m, una dosis.
- HIV diagnosticado en 2010, no enfermedades oportunistas(EO), no controles ni TARV.
- EA: Comienza el 23/5/13 con cuadro retención aguda de orina (RAO), agregando a las 48 hs una paraparesia crural, progresiva, a predominio distal, con anestesia en silla de montar, sin dolor raquídeo, sin elementos radiculares, en apirexia y sin trauma previo.



- Examen Físico:

Muguet oral y dermatitis seborreica,

SNM: PC sin alteraciones, ausencia de trastornos de la oculomotricidad intrínseca.

Sector meníngeo sin alteraciones

S. espinal: paraparesia MMII flácida con reflejos rotulianos vivos y aquíleos abolidos, Babinski bilateral, anestesia en silla de montar con reflejo anal abolido, maniobras de elongación radicular negativas.



➤ EN SUMA:

- 35 años, HIV diagnosticado hace 3 años, con elementos de inmunodepresión severa, sífilis diagnosticada y tratada en igual oportunidad, sin otras coinfecciones.
- Con un síndrome focal neurológico, con las características de ser progresivo, a forma de un *síndrome motor deficitario* de tipo piramidal que agrega un *síndrome sensitivo deficitario* y un *síndrome esfinteriano*.
- Por tanto hacemos diagnóstico de **síndrome medular**.
- Destacamos la ausencia de síndrome raquídeo y radicular.
- Cuadro en apirexia.



- **Diagnóstico positivo**: Por la ausencia de síndrome raquídeo y radicular, orienta a: Mielopatía médica
- Destacamos la ausencia de dolor y que el cuadro cursa en apirexia.

- **Diagnóstico topográfico**:

- síndrome motor deficitario a predominio distal con reflejos aquileos abolidos y Babinski bilateral
- +
- síndrome sensitivo deficitario en silla de montar
- +
- síndrome esfinteriano completo desde el inicio

- **SINDROME DE EPICONO**



- Combinación de reflejos musculares exaltados + otros abolidos y/o disminuidos
 - Asociación de síntomas piramidales(Babinski) + atrofia tipo neurogéno
 - Afectación precoz esfínteres(vejiga hipotónica)
- SD.
CONO
MEDULAR
 O
 • COLA
DE
CABALLO
- **CONO MEDULAR**: - Signos piramidales
 - Ausencia de dolor intenso tipo cruralgia y/o ciatalgia.
 - No elementos radiculares



PARACLÍNICA

- RMN columna lumbosacra:
- signos degenerativos del disco intervertebral T12-L1, protrusión discal que comprime el cono medular el cual presenta una hiperintensidad en T2 con aumento de tamaño sin realce con el contraste, que corresponde a edema a que excede ampliamente dicho nivel tanto en sentido cefálico como caudal.



- Estos hallazgos son compatibles con isquemia, aleja etiologías COMPRESIVAS como ***hemorragias(intrarraquídeas, no traumáticas: intamedulares; extramedulares); malformación arteriovenosa; tumoral(linfoma epidural); abscesos, hernia de disco***



➤ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- COMPRESIVAS:
- HEMATOMAS,
- ABSCESOS,
- TUMORES,
- HERNIAS



MIELOPATIAS MÉDICAS:

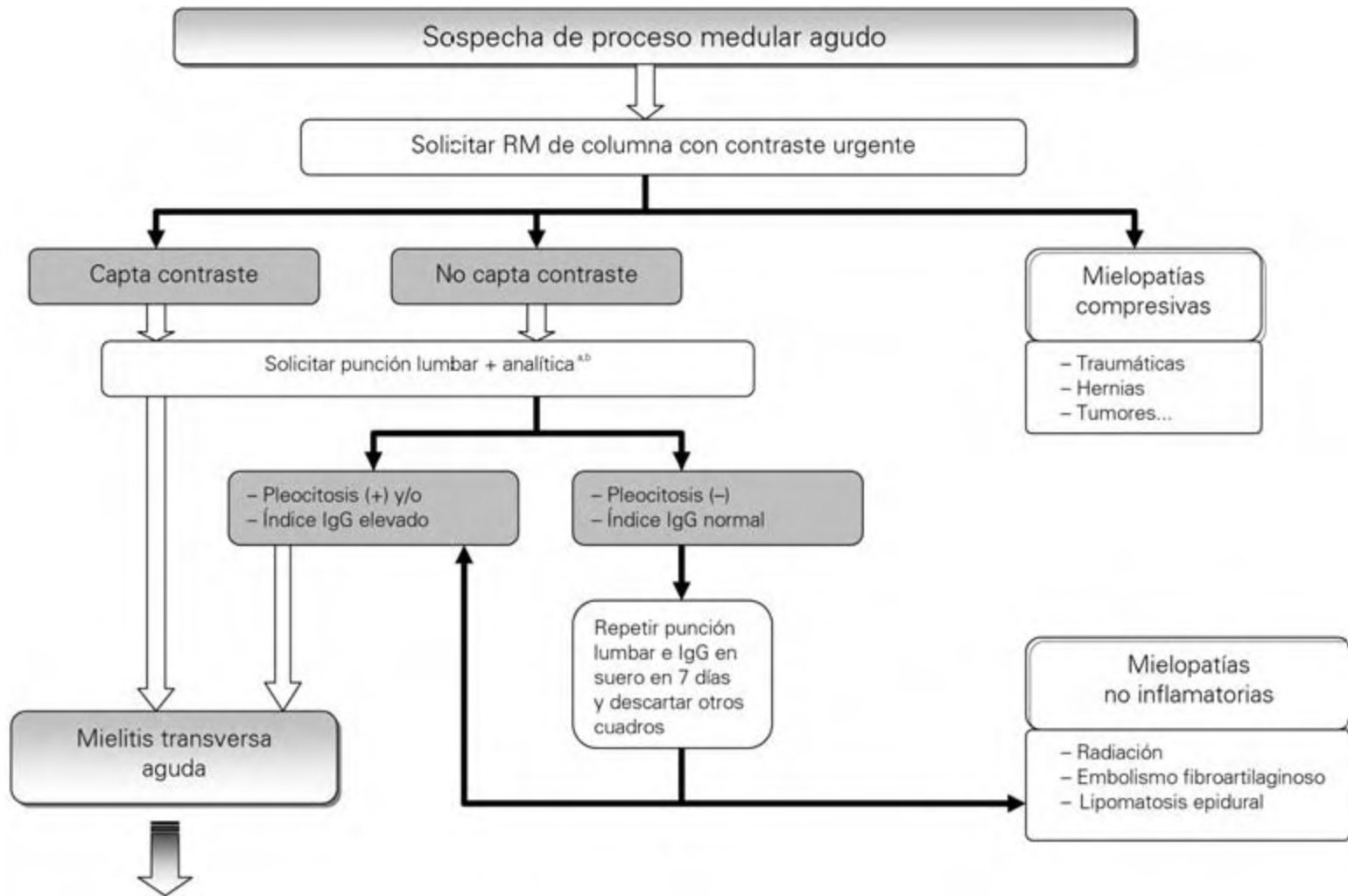
-INFECCIOSO:

- **CMV**: aleja la ausencia de dolor, y compromiso ocular, digestivo.
- **HTLV**: curso progresivo, paraparesia espástica, transmisión sexual, asociada a virus linfotrópico de células humanas T(HTLV-1)
- **Herpes virus**: (HSV1-2)afectación no mucosa: mielitis, retinitis
- **Herpes Zoster**: (VZV)(Dolor, hiperestesia, vesicular dermatoma, afección ganglio posterior, cualquier inmunidad), también mielitis secundaria a VZV.
- **HIV/Mielopatía vacuolar**: deterioro progresivo, hiperreflexia, paraparesia espástica, deterioro sensitivo leve, afectación desproporcionada sensibilidad vibratoria, no nivel sensitivo; RMN normal. PL: normal o leve proteínas y linf.
- **Parasitarias: Toxoplasmosis**
- **Fúngicas**



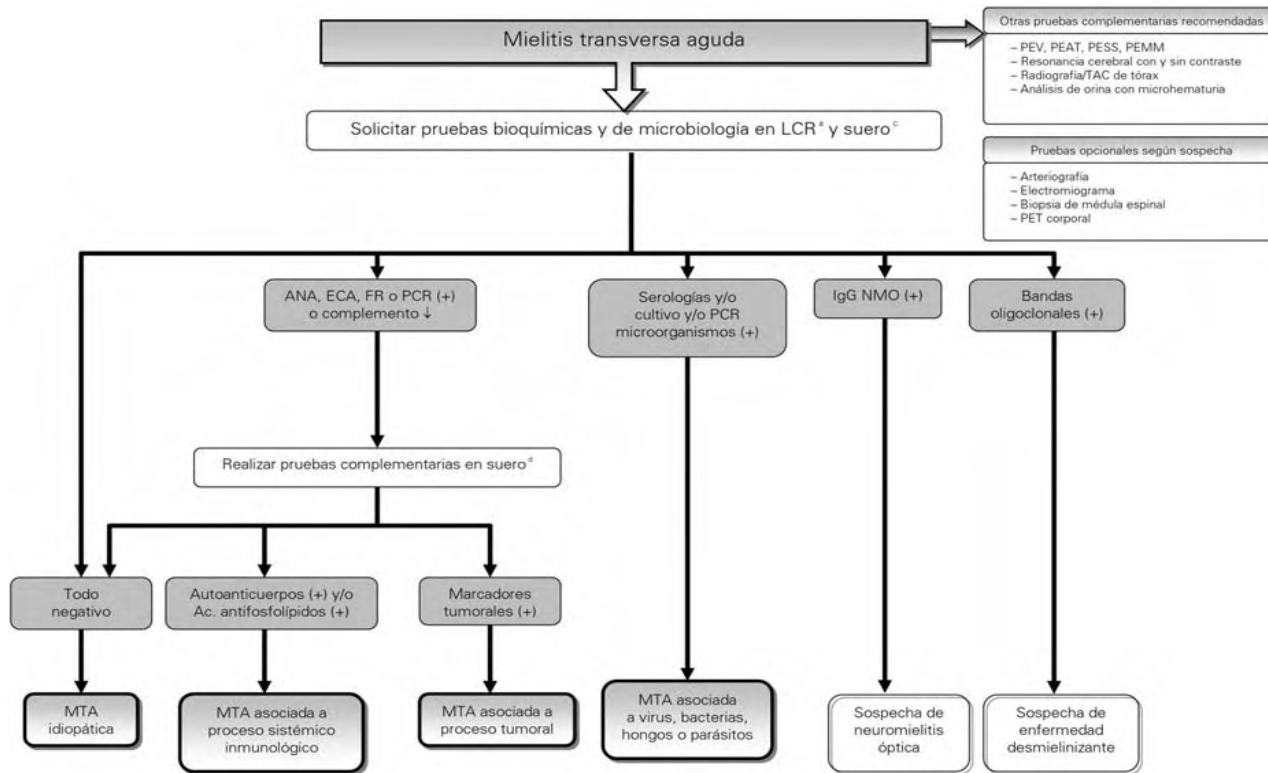
- **VASCULAR**: si bien la instalación fue progresiva, la misma fue rápida en nuestro paciente
- **INMUNOMEDIADO**: *parainfecciosas, colagenovascular(LES, Behcet, esclerodermia, Sjogren)*
 - **CARENCIAL**
 - **DESMIELINIZANTE**





J.M. Gómez-Argüelles et al. Mielitis transversa aguda: revisión clínica y algoritmo de actuación diagnóstica. REV NEUROL 2009; 49 (10): 533-540





➤ Según orientación etiológica se solicitarán pruebas serológicas e imagenológicas (RMN cerebral), según resultados:

- INFECCIOSO
- SISTÉMICO
- TUMORAL



* Pruebas en líquido cefalorraquídeo

- Celularidad, glucosa, proteínas totales, albúmina y citología
- Inmunoglobulina G, bandas oligoclonales
- Tinción de gram
- Ácido láctico y LDH
- Serología para sífilis, *Borrelia* y criptococo
- Cultivo para bacterias, hongos y virus neurotrópos

Extraer 3 tubos de tapón rojo sin gelosa



* Pruebas bioquímicas y de serología en suero y sangre total

- ANA, ECA, FR, proteína C reactiva
- Serología para virus (herpes simple I y II, zoster y humano-6, citomegalovirus, Epstein-Barr, HTLV1, VIH, hepatitis, adenovirus), bacterias (difteria, *Campilobacter*, *Mycoplasma pneumoniae*, lúes, *Brucella*, *Borrelia*, micobacterias), hongos y parásitos
- Cultivo de bacterias, micobacterias, hongos y parásitos

Extraer 3 tubos de tapón rojo (gelosa), 2 de tapón morado (EDTA) y 1 de tapón negro (citrato) para VSG
Uno de los tubos de tapón rojo debe introducirse inmediatamente en hielo (❄)



* Pruebas bioquímicas y de serología en suero y sangre total

- Hemograma
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Bioquímica general (con albúmina, ácido fólico y vitamina B₁₂)
- Bandas oligoclonales
- TSH y T4
- Proteinograma
- Complemento (C3, C4, CH50*)
- Inmunoglobulinas con IgG NMO

Extraer 3 tubos de tapón rojo (gelosa), 2 de tapón morado (EDTA) y 1 de tapón negro (citrato) para VSG
Uno de los tubos de tapón rojo debe introducirse inmediatamente en hielo (❄)

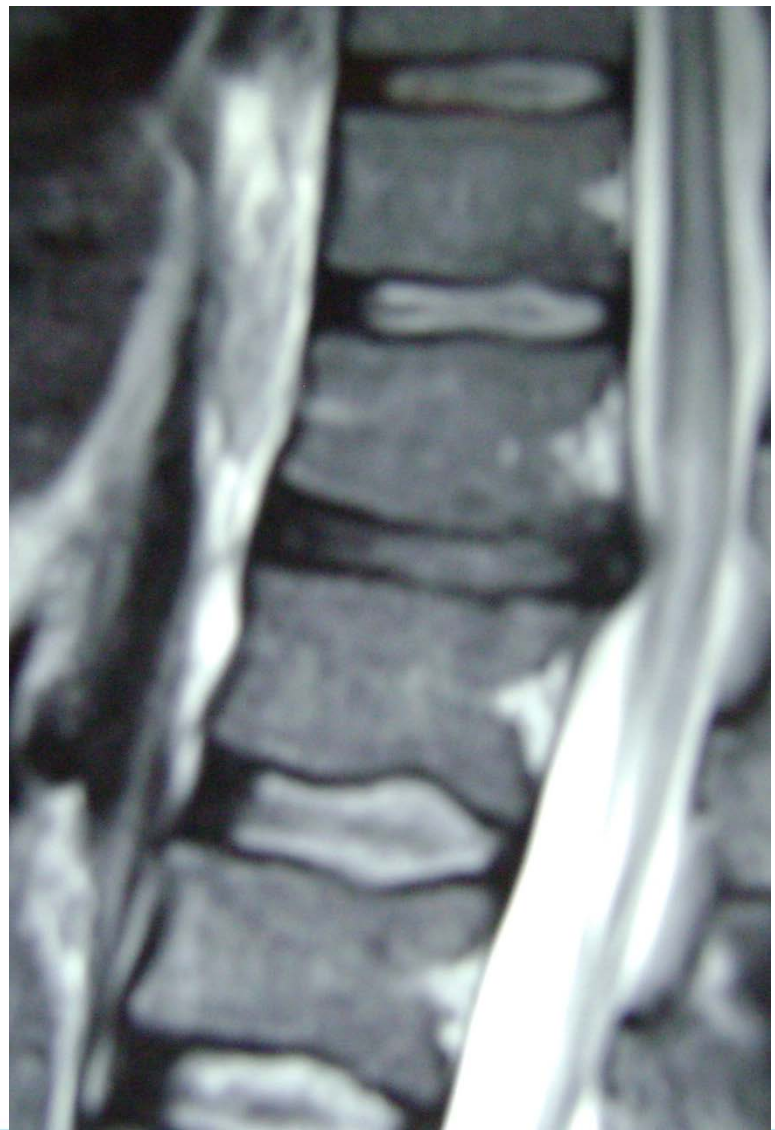


* Pruebas complementarias en suero ante sospecha

- Marcadores neoplásicos: AFP, CEA, β HCG, β_2 -microglobulina; si es mujer, añadir CA 15-3, CA 19-9 y CA 125
- Marcadores paraneoplásicos: Hu, Ri, Yo, Ma2, CV2 (CRMO-5), amfifisina p y c-ANCA, anti-DNAc, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA y SSB
- Anticuerpos antifosfolípidos

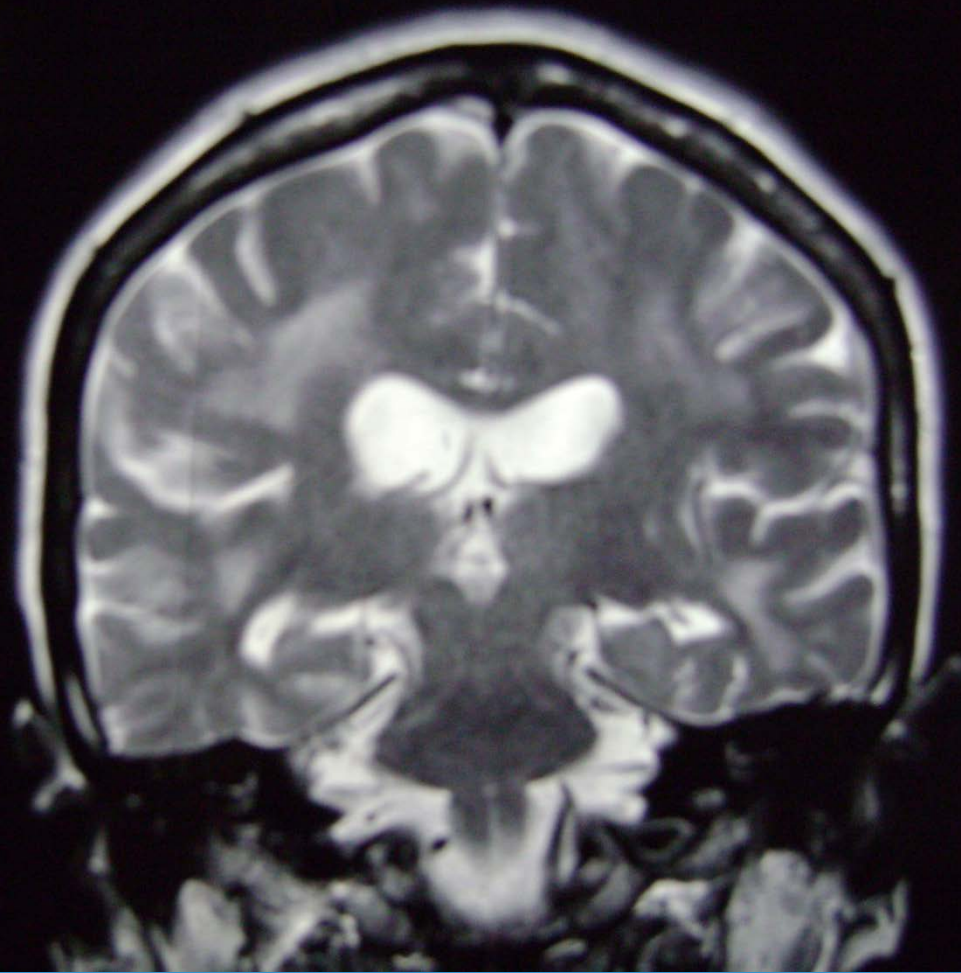
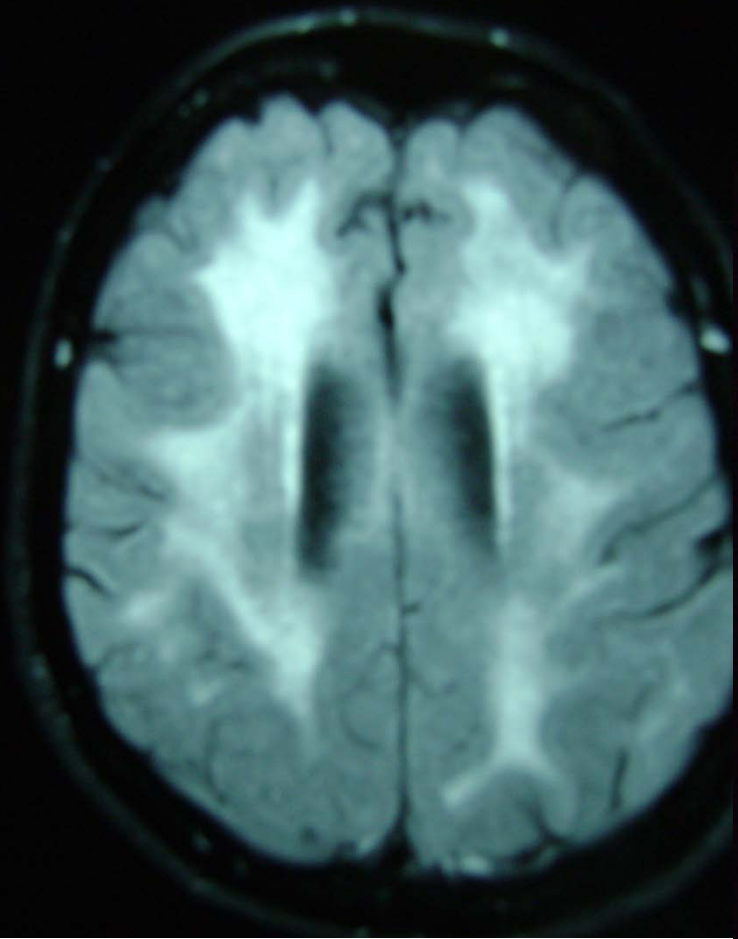
Extraer 3 tubos de tapón rojo (gelosa)





Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

- Punción Lumbar(PL):
 - Macro: líquido claro,
 - Citoquímico: hiperproteínoorraquia de 0,98 mg/dl, glucorraquia normal, pleocitosis: 60 células a predominio mononuclear, 20 eritrocitos crenados.
 - Bacteriológico del LCR negativo,
 - PCR Familia Herpesvirus negativa,
 - VDRL : 4 U; TPHA 1/512,
 - VDRL sérico: 1/256, TPHA 1/40960
- Reibergrama con alteración de la BHE con producción intratecal de IgG de aproximadamente 30%



- Hemograma Hb 12 g/dl, GB 5228mm³,PLT 264 mil mm³
- IgG VHBc: reactivo
- Antígeno de superficie HVB: reactivo
- VHC: no reactivo
- Dosificación de vitamina B12 en rango
- Serología para HTLV positiva
- CD4: 94 cél/mm³
- CV: 11500 copias de ARN/ ml



	17/5/2013		28/5/2013	
	PLASMA	LCR	PLASMA	LCR
VDRL	1/256	1/4	1/128	1/1
TPHA	1/40960	1/512		1/64
Alb	2970	42	2210	32
IgG	1950	25	1060	9,9
Cociente TPHA		0,014		0,0014
Cociente Alb		0,013		0,009

- En suma: -paciente **HIV con inmunodepresión severa,**
-**mielitis**, en apirexia, sin dolor, de forma de
instalación rápida, **coinfectado**.



- **Etiológico:**
- La ausencia de dolor aleja de las **CAUSAS COMPRESIVAS:** Hematomas(trauma), Hernia, Tumor, Absceso (cuadro en apirexia, evolución, presentación signosintamotología)
- Dentro de las **NO COMPRESIVAS:**
 - ISQUÉMICAS: presentación brusca.
 - INFLAMATORIAS NO INFECCIOSAS
 - INFECCIOSAS
 - PARANeo
 - Post Vacunal
 - miscelánea



- **DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO:** por estar frente a un paciente HIV con inmunodepresión severa, acompañado de una mielitis, en apirexia, sin dolor, de forma de instalación rápida, coinfectado, con las consideraciones hechas en el diagnóstico diferencial planteamos estar frente a una: **Neurolues**



- A forma de presentación Meningovascular: por el tiempo de infección y por las características de instalación rápida del cuadro, traducción de compromiso vascular, secundaria a *endarteritis obliterante*.
- El reibergrama evidencia alteraciones de la BHE compatibles con el planteo de neuroinfección y dentro de ellas una **MENINGITIS LUETICA CON VASCULITIS**
 - o **SIFILIS MENINGOVASCULAR**



- Más alejado: Compresión medular: degenerativa:
aleja la ausencia de dolor
 - » La evidencia en la RMN de protusión discal a nivel T12-L1 y los signos degenerativos pueden confundir el diagnóstico, si bien la hiperintensidad a nivel de la médula espinal excede dicha topografía, sobre dicho nivel, como se ve en la imágenes. (fig. 1)



➤ TRATAMIENTO INSTITUIDO

- > penicilina cristalina 4 millones de UI cada 4 hs i/v,
- > aciclovir 10 mg/Kg iv cada 8 horas
- > dexametasona 8 mg iv cada 6 horas

- Con los resultados obtenidos a las 48 horas se suspende aciclovir y dexametasona, con mejoría franca del cuadro, logrando deambulaci3n del paciente, persistiendo con incontinencia urinaria.



SÍFILIS

- Infección causada por *Treponema pallidum*.
- ITS
- Aumento alarmante a nivel mundial.
- Anualmente 12 millones de nuevas infecciones (3 millones en América Latina y el Caribe),
- Uruguay presenta el mismo comportamiento
- Infección sistémica, de evolución crónica, con períodos asintomáticos, penetra a través de mucosa sana o piel erosionada y rápidamente se disemina en el organismo, por lo que **desde etapas precoces la infección es sistémica**



Según hallazgos clínicos se divide en diferentes etapas que guían el tratamiento y el seguimiento:

> **Infección primaria**: úlcera o chancro en el sitio de infección

> **Infección secundaria**:

compromiso cutáneo (rush, lesiones mucocutáneas, linfadenopatías, etc);
compromiso neurológico (disfunción de pares craneanos, meningitis, stroke, estado mental alterado crónico o agudo,)

> **Infección terciaria**: gommas, compromiso cardíaco.

> **INFECCIÓN LATENTE** (sin manifestación clínica) detectada por test serológicos.

Temprana: la adquirida en el año previo.

Tardía o indeterminada: más de un año o de tiempo desconocido.



NEUROSÍFILIS

- presentación heterogénea según su etapa evolutiva:

4 síndromes:

- 1) Meningitis sífilítica
- 2) Sífilis Meningovascular : a) Cerebromeningea
b) Cerebrovascular
- 3) Neurosífilis parenquimatosa: 2 variantes: a. Parálisis Generalizada
b. Tabes.
- 4) Neurosífilis Gomosa

INCUBACIÓN: 28 días(10 a 90 días) 3 semanas.



- **Sífilis primaria**: -con chancro de inoculación
- puede coexistir con secundaria
 - chancro luético(úlcera no dolorosa, bordes indurados, fondo limpio): asintomático u oligoasintomático. En zona de inoculación, genitales externos, en general.
- Adenopatía regional
 - sin expresión neurológica.
 - Bacteriémica (Bacteriemia subclínica o inespecífica con una invasión hasta del 20% en LCR): **expresión locorregional, infección sistémica**
 - 2 a 8 semanas post infección.



- **Sífilis secundaria:** - períodos sin signos
 - lesiones cutaneo-mucosas, no respeta palmas, maculopapulosas (exantema generalizado); presentación polimorfa
 - Sistémica
 - Florida
 - bacteriémica o diseminada (invasión de hasta 70% del SNC)
 - 4- 12 semanas post infección

- **Infección subclínica :** - Sífilis latente
 - 6 meses o años

D Caparros, et al. Neurosyphilis. Encyclopédie Médico-Chirurgicale; 17-055-A-10



- **Sífilis terciaria:** - Afecta pequeño número de pacientes.
 - Compromiso visceral: corazón, retinitis, neuritis, aortitis.
 - Gomas

que suele darse dentro de 4-20 años del contagio con manifestaciones meningovascular y demencial con ideas delirantes y alucinaciones (parálisis general) y tabes dorsal.

- En pacientes inmunodeprimidos (VIH-SIDA), mayor incidencia de neurosífilis, progresión precoz de las diferentes etapas y formas clínicas atípicas.



➤ LATENTE

Precoz: primer año de adquisición, 90% presenta recaídas.

- 1- 2 años, dependiendo de autores
- latente temprana: primeros 4 años
- cada recurrencia es menos florida.

➤ TARDÍA: - > a 1 año

- DESCONOCIDA
- Asintomática

Descartar: NEUROSÍFILIS, SÍFILIS CV, SÍFILIS GOMOSA, OSTEITIS LUÉTICA: **SIFILIS TERCIARIA**

- ❖ Fase asintomática
- ❖ No implica ausencia de progresión
- ❖ Diagnóstico: métodos serológicos.



NEUROSÍFILIS

- **MENINGITIS SIFILÍTICA:**
 - Sintomática 1-2%.
 - Incidencia mayor en los 2 primeros años de infección
 - Es la más temprana de las formas clínicas
 - **CLÍNICA: MENINGITIS ASÉPTICA**
 - Meningismo (59%)
 - Fiebre, más de la mitad.
 - Convulsiones
 - Parálisis de VII y VIII(40%)
 - II, III, VI y V (25%)
 - Hidrocefalia aguda sifilítica
 - **NEUROSÍFILIS AGUDA**
 - Incidencia 0,3-2,4%.
 - Sífilis 2ª



➤ SÍFILIS MENINGOVASCULAR: (5- 10 años)

- 10- 12%.
- incidencia máxima a los 7 años.
- Forma TARDÍA SINTOMÁTICA
- Sífilis LATENTE
- CLÍNICA: - SFN, fundamentalmente en territorio de ACM, por isquemia focal
 - Convulsiones
 - Alteraciones personalidad o conducta.
 - » Endarteritis obliterante



- **Neurosífilis tardía sintomática**: 5- 30 años
 - Superposición rasgos Meningovascular y Parenquimatosa
 - Meningitis crónica y afección de todas las porciones de nervios craneales.
 - Comportamiento inflamatorio destructivo.

- **Neurosífilis parenquimatosa**: 10-20 años.
 - Destrucción de células nerviosas, sobre todo corteza cerebral. Proceso degenerativo.
 1. PARÉTICA: afección cortical, 15-20 años
 2. TABÉTICA: M. espinal, desmielinización columna posterior



DIAGNÓSTICO DE NEUROLÚES

- Signos clínicos obligan a su diagnóstico y tratamiento
- No hay un único test que pueda utilizarse en todas las circunstancias.
- Las alteraciones del LCR son frecuentes en las personas con sífilis temprana.
- VDRL en el LCR es el test estándar, es altamente específico pero con baja sensibilidad.
- Muestra no puede estar contaminada con sangre.
- En la sífilis temprana puede ser de significancia pronóstica indeterminada
- *Combinación de varios test que incluyen índices de albúmina, TPHA, y características del LCR.*



Approach to Potential Spinal Cord Infections^a

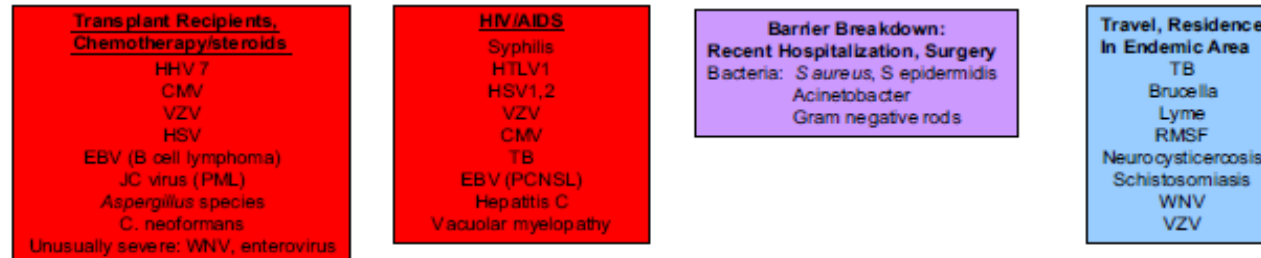
Historical Clues: travel/residence in endemic areas, tick/mosquito exposure, HIV, IVDA, STDs
 recent hospitalization/health care exposure (dialysis, IV lines, craniotomy, PCA pumps), cancer
 medication use: corticosteroids, chemotherapy, TNF α inhibitors, rituximab, recent vaccination^b

Clinical Clues: Nonneurologic: pharynx (EBV) lung (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, TB), liver (HTLV1, Hepatitis C)
 genital (HSV2), retina (CMV), blood (bacterial, fungal)
 skin: dermatomal vesicles (VZV), buccal/hands/feet (Enterovirus), decubiti
 splinter hemorrhages (bacterial/fungal endocarditis), furuncles (*S aureus*)
 erythema migrans (Lyme), macules/petechiae: ankles, wrists (*Rickettsia*)

Neurologic: meningoencephalitis: fever, headache, encephalopathy (viral, bacterial, fungal)
 vertebral or muscular pain (*M. tuberculosis*, *Bruceella*, *S aureus*)

Laboratory Screens^c: MRI Spine (Brain as indicated)
 Blood: CBC, cultures, VDRL, Lyme, HIV, toxoplasmosis Chest X ray
 CSF: WBC, protein, glucose, oligoclonal bands, VDRL, cryptococcal antigen,
 PCR: VZV, CMV, HSV1,2, EBV seasonally: WNV, enterovirus

Pathogens in At-Risk Patient Groups



Empiric Treatment of Infectious Myelopathies

Neurosurgical consultation for compressive myelopathy/hydrocephalus

No

High suspicion bacterial infection?

Yes

Rapidly progressive infectious/inflammatory signs
 Consider: IV methylprednisolone 1000 mg daily X5 days
 Possible viral myelitis: consider Acyclovir

Antibiotics

ID consultation for local resistance trends



➤ Paraclínica

- **LCR:** pleocitosis linfocitaria de 50-100 cel/campo, hiperproteíorraquia de 50-200 mg/dl, glucorraquia normal, bandas oligoclonales y producción intratecal de Ig con aumento del índice Ig/albumina.
- **Diagnóstico: *Definitivo*:** el patrón de referencia sigue siendo la inoculación de testículo de conejo.
 - Examen campo oscuro y/o IF directa

Presuntivo: *No Treponémicas:* (RPR-VDRL): alta especificidad y baja sensibilidad (40-60%)
Treponémicas(TPHA/FTA-TPHA)

NOTA: El VDRL es la única técnica aprobada hasta la fecha para uso en LCR. El RPR no está aprobado para su uso en LCR(pautas de MSP)



INDICACIÓN ESTUDIO DEL LCR EN PERSONAS CON HIV Y SIFILIS

- CD4 <350 cel/mm³ + SÍFILIS PRECOZ
- VDRL \geq 32.
- pero *a menos que existan síntomas neurológicos el estudio del LCR no se ha asociado con mejoría clínica*
- FRACASO DE TRATAMIENTO: Recurrencia y/o persistencia de signosintomatología, no descenso de VDRL en 24 a 60 meses de 4 veces el título o aumento 4 veces del mismo en cualquier momento)
- SIGNOSINTOMATOLOGÍA NEURO-OTO-OFTALMOLÓGICA.
- EVIDENCIA SÍFILIS TERCIARIA.(AORTITIS, IRITIS)
- SÍFILIS LATENTE TARDÍA O DURACIÓN DESCONOCIDA.

Edmund C. Tramod. *Treponema pallidum*. MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S, Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica, 7ma edición, 2012; 2: 3036-56

Cátedra de
Enfermedades Infecciosas



www.infectologia.edu.uy

Sífilis en personas con VIH

- Aunque son poco frecuentes, se han sido observados respuestas serológicas inusuales en personas infectadas con VIH; títulos serológicos mayores de lo esperado, resultados falsos negativos y aparición tardía de sero-reactividad
- Tanto las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas para sífilis se puede interpretar de la forma habitual para la mayoría de los pacientes que están coinfectados con *T. pallidum* y VIH.
- Cuando los hallazgos clínicos son sugestivos de sífilis, pero las pruebas serológicas son no-reactivas o su interpretación es poco clara se pueden realizar técnicas alternativas: biopsia de una lesión, examen en campo oscuro y PCR de material de la lesión.
- La neurosífilis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la enfermedad neurológica en personas infectadas con VIH.



Neurosífilis en el VIH

- El LCR puede estar alterado por el VIH propiamente, con GB elevados ($>5/\text{mm}^3$), lo que obliga a utilizar un punto de corte mayor ($>20 / \text{mm}^3$) para intentar mejorar la especificidad del diagnóstico.
- *El LCR puede ser normal, deben realizarse técnicas de FTA-ABS, que son menos específicas que el VDRL pero más sensibles.*
- *La neurosífilis es poco probable con un FTA-ABS negativo.*



Neurosífilis en el VIH

- Las personas con VIH y neurosífilis deben ser tratadas de acuerdo a las recomendaciones de los pacientes seronegativos
- Penicilina cristalina 18 a 24 millones de unidades por día, administradas de 3-4 millones de unidades i/v cada 4 horas o en perfusión continua por 10 a 14 días.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-12):26-35.

Cátedra de
Enfermedades Infecciosas



www.infectologia.edu.uy

Neurosífilis en el VIH

- La mayoría de las personas con VIH responden al tratamiento estandar con penicillina benzatínica para la sífilis primaria y secundaria.
- Las anomalías del LCR (pleocitosis mononuclear, proteinorraquia elevada) son comunes, incluso en aquellos sin manifestaciones neurológicas, aunque el significado clínico y pronóstico de las mismas se desconoce.
- Varios estudios han demostrado que entre los infectados con VIH y sífilis, las alteraciones clínicas y del LCR consistentes con neurosífilis se asocian con $CD4 \leq 350$ cel/mL y/o un título de RPR en suero de $\geq 1:32$
- ***Sin embargo, a menos que existan síntomas neurológicos el estudio del LCR no se ha asociado con mejoría clínica.***
- El uso de TARV puede mejorar el outcome en las personas con VIH y sífilis

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases

Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-12):26-35.

Cátedra de
Enfermedades Infecciosas



www.infectologia.edu.uy

Neurosífilis en el VIH: seguimiento

- Si la pleocitosis está presente desde el inicio, un estudio del LCR debe realizarse cada 6 meses hasta que el conteo se normalice.
- Los datos son limitados pero sugieren un cambio más lento en las personas VIH. Especialmente con mayor inmunodepresión.
- *Si los GB no disminuyen luego de 6 meses o si e LCR no se normaliza luego de 2 años, debe considerarse el retratamiento.*



Marra CM, Maxwell CL, Tantaló L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004;38:1001–6.

Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008;47:893–9.

Aprendizaje

- Neurosífilis diagnóstico complejo, alta sospecha
- Cuando PL: en VIH idem que para no VIH (*a menos que existan síntomas neurológicos el estudio del LCR no se ha asociado con mejoría clínica*)
- La clínica guía en principio
- Tratamiento igual en VIH y no VIH





Cátedra de Enfermedades Infecciosas



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy