Dermatología
Revista mexicana

Sífilis maligna en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Griselda Montes de Oca Sánchez,[1] Andrés Tirado Sánchez,[1] Perla de la Herrán Millán,[1] Patricia Mercadillo Pérez,[2] Alexandro Bonifaz[3]

[1] Servicio de Dermatología.
[2] Jefa del Servicio de Dermatopatología.
[3] Departamento de Micología.
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

RESUMEN

La sífilis es una enfermedad cuyas cifras de morbilidad y mortalidad aumentaron recientemente, sobre todo en relación con el incremento en la incidencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, lo que ha dado lugar, además, a variaciones en su manifestación clínica, curso y pronóstico. Se comunica el caso de un hombre de 39 años de edad con SIDA, quien tenía lesiones correspondientes a sífilis maligna. El diagnóstico se realizó mediante los siguientes criterios: manifestaciones clínicas, positividad de las pruebas serológicas, biopsia y respuesta rápida al tratamiento con penicilina. La sífilis maligna es una forma de secundarismo sifilítico poco frecuente que estaba olvidada, por lo que se debe revisar, para reconocer e identificar tempranamente la enfermedad y administrar un tratamiento oportuno.

Palabras clave: sífilis, sífilis maligna, *Treponema pallidum,* VIH, SIDA.

Malignant Syphilis in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

ABSTRACT

Syphilis is a sexually transmitted disease that over the past decades has increased its frequency. It has been associated with several processes characterized by variable degrees of immunosuppression, such as AIDS. We present the case of a 39-year-old male with clinical data related to malignant syphilis, a rare subtype of secondary syphilis that presents special clinical and histological features. It is necessary to take into account this entity among the possible diagnoses in HIV-infected patients with cutaneous lesions.

Key words: syphilis, malignant syphilis, *Treponema pallidum*, HIV, AIDS.

Recibido: octubre 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia
Dra. Griselda Montes de Oca Sánchez
Servicio de Dermatología, Hospital General de México
Dr. Balmis 148
06720 México, DF
grismos@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Montes de Oca-Sánchez G, Tirado-Sánchez A, De la Herrán-Millán P, Mercadillo-Pérez P, Bonifaz A. Sífilis maligna en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Dermatol Rev Mex 2014;58:71-76.

La sífilis o lúes maligna es una forma de secundarismo sifilítico, considerada una forma temprana de la sífilis terciaria; fue descrita en 1859 por Bazin, y en 1864 por Dubac.[1] Los primeros casos de esta variedad de secundarismo asociado con SIDA fueron revisados por Don y colaboradores[2] en 1995 y desde entonces se incrementó el número de casos reportados, todos asociados con SIDA. En la actualidad no existe una explicación de por qué determinados pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana padecen sífilis maligna;[2] sin embargo, algunos autores tratan de relacionarlo con el grado de inmunosupresión, cepas más virulentas de *Treponema pallidum* o con una respuesta inmunitaria excesiva ante este organismo.[1] Los criterios para establecer el diagnóstico fueron propuestos por Fisher en 1969 e incluyen serología fuertemente positiva, rápida respuesta al tratamiento y la reacción de Jarisch-Herxheimer, una vez que se inicia el tratamiento.[3]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 39 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México, desempleado, portador de VIH desde hacía cinco años, sin controles de carga viral y cuenta de linfocitos CD4, sin tratamiento antirretroviral por rechazo del propio paciente, relaciones sexuales de tipo hombre-sexo-hombre, con múltiples parejas sin protección física y consumo regular de marihuana, cocaína y LSD (dietilamida del ácido lisérgico). En el examen dermatológico se observó una dermatosis diseminada que afectaba la cara, el tronco anterior y posterior, las extremidades superiores e inferiores, las palmas y las plantas (Figuras 1 y 2). La dermatosis estaba constituida por numerosas placas, algunas eritemato-edematosas, otras violáceas, purpúricas y con centro deprimido, otras cubiertas por escama fina y gruesa; y, finalmente, algunas con costras sanguíneas y necrosis central (Figura 3). La evolución era de dos meses, con prurito ocasional, pérdida de peso de 10 kg y fiebre intermitente no cuantificada.

Figura 1. Lesiones faciales, muy similares a los casos de histoplasmosis cutánea diseminada.

Figura 2. Múltiples placas eritemato-escamosas.

Figura 3. Múltiples pápulas y necrosis.

Como parte del estudio complementario del paciente se le realizó toma de biopsia para microscopia de luz, que reportó ortoqueratosis laminar con focos de paraqueratosis y aplanamiento de los procesos interpapilares; en la dermis superficial, media y parte de la profunda se observó denso infiltrado compuesto por histiocitos y células plasmáticas, escasas células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño y algunos linfocitos dispuestos alrededor de los anexos, con abundantes vasos capilares (Figuras 4 y 5). Las tinciones de PAS, Perls, Grocott, tricrómico de Masson y Warthin-Starry no aportaron más datos.

Con la sospecha de un secundarismo sifilítico, por las células plasmáticas en el estudio histopatológico, se solicitó un estudio VDRL, que fue positivo 1:32, y FTA-ABS (absorción de

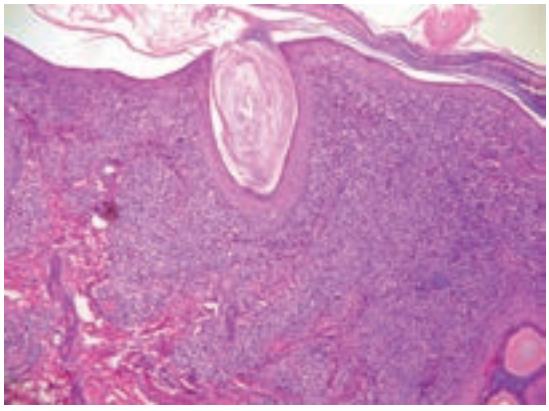

Figura 4. Infiltrado linfo-plasmocitario (H y E, 10x).

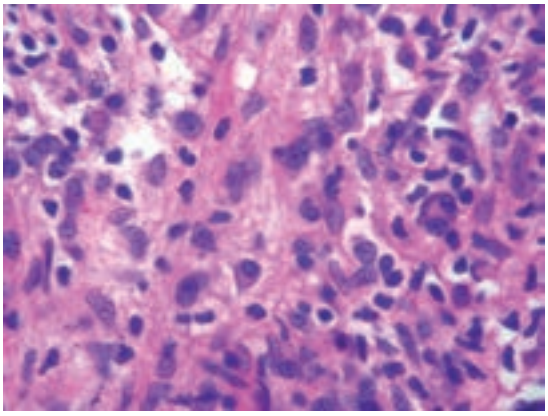

Figura 5. Acercamiento de las células plasmáticas (H y E, 100x).

anticuerpos treponémicos fluorescentes) positivo para IgG2. Al paciente se le realizó punción lumbar para descartar neurosífilis, a pesar de no tener síntomas neurológicos ni oftalmológicos. En el líquido cefalorraquídeo, las pruebas mencionadas fueron negativas. Con estos resultados se concluyó el diagnóstico de secundarismo sifilítico y se inició tratamiento con penicilina G benzatínica 2.4 millones de UI, vía intramuscular, cada semana durante tres semanas, con respuesta favorable, se obtuvo curación clínica con desaparición de la dermatosis, que sólo dejó

manchas hipercrómicas y cicatrices escasas. Sin embargo, posterior al tratamiento, el paciente no acudió a sus controles médicos.

DISCUSIÓN

La sífilis es una enfermedad ancestral, que a pesar del tratamiento específico antimicrobiano aún no se erradica. Tuvo periodos de baja frecuencia durante varias décadas y aumentó su frecuencia de acuerdo con los cambios en el estilo de vida; por ejemplo, la liberación sexual durante el decenio de 1970, principalmente en las grandes urbes, y en la década de 1980, con la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La infección por VIH/SIDA incrementó la incidencia de la sífilis y en las últimas tres décadas modificó, además, su historia natural, lo que obliga a tener mejor conocimiento de la enfermedad.[4]

La sífilis aún es la "gran imitadora", según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos,[5] ya que en 2002 hubo un incremento en la coinfección de sífilis primaria y secundaria con SIDA, con una frecuencia que varió entre 12.4 y 25%; la incidencia en este tipo de población es 77 veces más alta en hombres que tienen sexo con hombres que en la población general.[6] Además de estar relacionada con el tipo de conducta sexual, también están implicados factores inmunológicos del huésped y bacteriológicos del agente etiológico.[7]

La infección por VIH modificó la historia natural de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, al hacer más difícil el diagnóstico en este tipo de pacientes. La coinfección VIH/SIDA-sífilis altera la respuesta inmunológica frente a *Treponema pallidum* y esto genera resultados falsos positivos, sobre todo al inicio de la infección por VIH, y es consecuencia de la activación policlonal de las células B. Sin embargo, en etapas tardías de la infección puede haber falsos negativos, por la incapacidad de las células B y el exceso de anticuerpos que impiden la reacción de antígeno-anticuerpo, necesaria para provocar una reacción ante los antígenos de *Treponema pallidum* (fenómeno de prozona).[8] En los casos falsos negativos, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos recomienda la tinción de Warthin-Starry y la microscopia electrónica para demostrar la existencia de *Treponema pallidum*.[6]

La sífilis o lúes maligna ya se observaba antes del tratamiento con penicilina y con la aparición del SIDA estos casos volvieron a surgir. El cuadro clínico se distingue por pápulas y pústulas que rápidamente se ulceran, rodeadas de un borde que les da un aspecto fagedénico o rupioide, están cubiertas de escamas, costras sanguíneas y necrosis central, con lesiones en diferentes estadios. Este cuadro es precedido por un estado prodrómico que se distingue por fiebre, mialgias, artralgias, mal estado general, adenopatías generalizadas y alteraciones de las pruebas de función hepática.[9]

Treponema pallidum por sí mismo y sus lipoproteínas pueden incrementar la expresión de CCR5, que es la quimiocina receptora presente en los macrófagos, y junto con la DCs actúan como correceptoras para facilitar la entrada del VIH a los linfocitos CD4.[8]

No se conoce con precisión por qué la coinfección de sífilis y SIDA empeora el curso de la sífilis temprana e incluso aumenta el riesgo de neurosífilis, aun sin tener manifestaciones clínicas. Esta complicación se observa más en los individuos con cuenta de CD4 inferior a 350 células/mL, pruebas reagínicas mayores a 1:32, sexo masculino, pacientes que no reciben terapia antirretroviral y con detección alta del VIH en el líquido cefalorraquídeo, ya que *Treponema pallidum* puede invadir el sistema nervioso cen-

tral en aproximadamente 25%, lo que sugiere que hay una interacción sinérgica entre ambas infecciones en este sistema.[8,10]

El diagnóstico de la sífilis se basa en las pruebas no treponémicas dirigidas contra los fosfolípidos de *Treponema pallidum:* RPR (reagina plasmática rápida), VDRL (pruebas de laboratorio de investigación de enfermedades venéreas) y TRUST (toluidina rojo suero sin calentar), y las dirigidas contra polipéptidos de *Treponema pallidum*: FTA-ABS y hemaglutinación para *Treponema pallidum* (TPHA).[6]

En la actualidad existen nuevas técnicas serológicas, por medio de inmunoanálisis por quimioluminiscencia CIA y quimioluminiscencia de la enzima EIA, que detectan anticuerpos antitreponémicos IgM e IgG, pero tienen dos desventajas: cuando son positivas deben ser confirmadas con pruebas no treponémicas y cuando son negativas, con pruebas treponémicas; la segunda desventaja es que no marcan la diferencia entre sífilis reciente o antigua o entre sífilis tratada y no tratada; esto significa que son pruebas más sensibles y específicas que aquellas en las que se usa fluorescencia o aglutinación.[6] Otros métodos diagnósticos de utilidad en casos de diagnóstico difícil son la microscopia electrónica,[6] inmunohistoquímica y la reacción en cadena de la polimerasa, que tienen especificidad y sensibilidad altas.[11] La inmunohistoquímica tiene sensibilidad mayor (71%), pero si se compara con la tinción de plata de Steiner, la sensibilidad es menor (41%).[12] La microscopia confocal reflectante, método no invasivo, sólo visualiza las espiroquetas localizadas en la epidermis, excepto en la capa córnea.[13]

El diagnóstico de neurosífilis es complicado debido a que las pruebas que se realizan en la actualidad, como el VDRL en el líquido cefelorraquídeo, son poco sensibles y más específicas; en tanto que la prueba FTA-ABS es más sensible, pero menos específica.

Además, en los pacientes con SIDA realizar este diagnóstico es muy complicado, ya que el VIH es neurotrópico y el virus por sí mismo puede alterar la cuenta de leucocitos o proteínas en el líquido cefalorraquídeo,[14] por lo que hay que considerar los criterios recomendados por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos para realizar la punción lumbar: pacientes con sífilis que tengan signos o síntomas oftalmológicos y neurológicos, sífilis terciaria activa, tratamiento insuficiente, infección por VIH y sífilis tardía latente o pacientes con sífilis de duración desconocida.[15]

El tratamiento es igual al recomendado en los pacientes que sin infección por VIH, con penicilina G benzatínica, 2.4 millones de UI como dosis única, vía intramuscular o doxiciclina, 100 mg cada 12 horas durante 14 días; ceftriaxona 1 g vía intramuscular durante 8 a 10 días en caso de sífilis primaria, secundaria o latente primaria. Otras alternativas son: azitromicina, 2 g vía oral, dosis única o 500 mg vía oral durante 10 días; eritromicina, 500 mg cada 6 horas durante 14 días; ceftriaxona, 500 mg vía intramuscular durante 10 días o amoxicilina, 500 mg cada 6 horas más probenecid, 500 mg cada 6 horas durante 14 días.[16]

En pacientes con sífilis latente tardía, sífilis de duración desconocida o sífilis terciaria se recomienda penicilina G benzatínica, 2.4 millones de UI vía intramuscular, cada semana, durante tres semanas; doxiciclina, 100 mg cada 12 horas, durante 28 días. En caso de neurosífilis, sífilis ocular o auditiva se recomienda penicilina G cristalina, 18 a 24 millones de UI cada 24 horas o por infusión continua de 10 a 14 días, seguidas de penicilina G benzatínica, 2.4 millones de UI semanales durante una a tres semanas.[16]

El interés del caso comunicado se debió a la dificultad en el diagnóstico, porque la primera impresión clínica fue de histoplasmosis cutánea

diseminada,[17] por la gran similitud que tiene con los casos previamente revisados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Otros diagnósticos diferenciales en los que debe pensarse son: vasculitis, púrpura, psoriasis ostrácea y leishmaniasis.

La sífilis sigue siendo "la gran simuladora" y sólo la gran cantidad de células plasmáticas en la biopsia de piel por microscopia de luz nos permitió orientar el diagnóstico de sífilis, que en particular, después de revisar la bibliografía, llegamos a la conclusión de que se trata de una sífilis o lúes maligna, y que al igual que en algunos de los casos comunicados, no cumplió del todo con los criterios de diagnóstico propuestos por Fisher,[3] como fue la reacción de Jarisch-Herxheimer (síndrome de influenza-*like*), misma que no pudimos documentar porque, debido a su forma de manifestación, puede pasar inadvertida.

Es importante enfatizar que al paciente se le realizó punción lumbar sólo por el hecho de padecer SIDA y no recibir tratamiento con antirretrovirales, porque ésta es una de las recomendaciones del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos para descartar neurosífilis.[8,15]

REFERENCIAS

1. Cabral LF, Anita J, Rocha S. Lues maligna in a HIV infected patient. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38:181-184.
2. Don PC, Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. Int J Dermatol 1995;34:403-407.
3. Fisher DA, Chang LW, Tuiffanelli DL. Lues maligna presentation of a case and a review of the literature. Arch Dermatol 1969;99:70-73.
4. JanHH, Engelkens MD, Sluis JJ, et al. Syphilis in the AIDS Era. Int J Dermatol 1995;30:254-256.
5. Chesson HW, Heffelfinger JD, Voigt RF, Collins D. Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in Unites States. Sex Transmit Dis 2005;32:265-269.
6. Kingston A, Vujevich J, Shapiro M. Seronegative secondary syphilis in two patients coinfected with human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 2005;141:431-433.
7. Rajan J, Prasad PV, Chockalingman K. Malignant syphilis with human immunodeficiency virus infection. Indian Dermatol Online J 2011;2:19-22.
8. Ho EL, Kukehart S. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease J Clin Invest 2011;121:4584-4592.
9. Weis L, Bonamigo RR, Blessmann M. Malignant syphilis and neurolues in an HIV infected patient. Int J Dermatol 2010;49:590-591.
10. Bahmer FA, Lamprecht LA. Ultrastructural features of malignant syphilis and demonstration of *Treponema pallidum*. Int J Dermatol 1983;22:165-170.
11. Buffet M, Grange PA, Gerhardt P et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. J Invest Dermatol 2007;127:2345-2350.
12. Hoang MP, High WA, Molberg KH. Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. J Cutan Pathol 2004;31:595-599.
13. Venturini M, Sala R, Semenza D, et al. Reflectance confocal microscopy for the *in vivo* detection of *Treponema pallidum* in skin lesions of secondary syphilis. J Am Acad Dermatol 2009;60:639-642.
14. Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-infected patient: facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:539-545.
15. Zetola NM, Engelman J, Jensen TP, et al. Syphilis in the United States: an update for clinicians with an emphasis on HIV co-infection. Mayo Clin Proc 2007;82:1091-1102.
16. Eccleston K, Collins l, Higgins SP. Primary syphilis. Int J STD AIDS 2008;19:145-151.
17. Bonifaz A, Chang P, Moreno K, et al. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. Report of 23 cases. Clin Exp Dermatol 2009;34:481-486.