

## SÍFILIS: FORMAS DE PRESENTACIÓN POCO FRECUENTES

EMILSE D. DÍAZ LOBO, ROCÍO I. PIÑA, ANACLARA MURUJOSA, JAVIER POLLÁN

Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Emilse D. Díaz Lobo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** emilse.diaz@hospitalitaliano.org.ar

**Recibido:** 19-VII-2023

**Aceptado:** 11-X-2023

### Resumen

Existen formas de presentación poco frecuentes de sífilis, dentro de las cuales se incluyen la neurosífilis, otosífilis y sífilis ocular. La neurosífilis es la infección del sistema nervioso central por *Treponema pallidum*. Las manifestaciones clínicas de neurosífilis son variadas e incluyen formas tempranas, tardías y atípicas. Además, la sífilis puede comprometer prácticamente cualquier estructura ocular, en cualquier etapa de la enfermedad, como así también la otosífilis. El diagnóstico de estas entidades suele ser dificultoso. Sin embargo, resulta importante considerarlas como diagnósticos diferenciales, ya que la mayoría de estas manifestaciones son reversibles con tratamiento antibiótico adecuado. Se presenta una serie de casos de pacientes con diagnóstico de neurosífilis, otosífilis y sífilis ocular, que cursaron internación en un hospital de tercer nivel: meningitis sifilítica con compromiso de pares craneales y convulsiones (caso 1), sífilis ocular (caso 2), paresis general (caso 3) y tabes dorsalis (caso 4). La mitad de los pacientes presentó hipoacusia neurosensorial bilateral. El 50% presentó VDRL reactiva en líquido cefalorraquídeo. Todos fueron tratados con penicilina G sódica y en el 50% se optó por el uso de ceftriaxona como modalidad para finalizar el tratamiento en internación domiciliaria. Respecto a la evolución de los pacientes, uno de ellos falleció como consecuencia del cuadro de neurosífilis (caso 1), otro se perdió en el seguimiento (caso 4) mientras que, de los dos restantes, el caso 3 presentó recaída de su enfermedad a los 6 meses del tratamiento y el caso 2 resolvió *ad integrum* su sintomatología.

**Palabras clave:** neurosífilis, sífilis del sistema nervioso central, meningitis sifilítica, *tabes dorsalis*, paresis general

### Abstract

**Syphilis: uncommon presentation forms**

Uncommon forms of syphilis exist, among which neurosyphilis, otosyphilis, and ocular syphilis are included. Neurosyphilis is the infection of the central nervous system caused by *Treponema pallidum*. The clinical manifestations of neurosyphilis are diverse and include early, late, and atypical forms. Syphilis can affect virtually any ocular structure and can occur at any stage of the disease, as well as otosyphilis. The diagnosis of these conditions is often challenging. However, it is important to consider them as a differential diagnosis, as most of these clinical manifestations are reversible with appropriate antibiotic treatment. A case series study of patients diagnosed with neurosyphilis, otosyphilis, and ocular syphilis, who were admitted to a tertiary-level hospital, is here presented: syphilitic meningitis with cranial nerve involvement, and seizures (case 1), ocular syphilis (case 2), general paresis (case 3), and tabes dorsalis (case 4). Half of the patients presented bilateral sensorineural hearing loss; and also half of the patients had reactive VDRL in cerebrospinal fluid. All were treated with aqueous penicillin G, and in two of these cases, ceftriaxone was chosen to complete ambulatory treatment. One patient had an unfavorable outcome and died (case 1); another was lost in follow-up (case 4); one completely resolved his symptoms (case 2); and another one experienced symptom relapse six months after treatment (case 3).

**Key words:** neurosyphilis, central nervous system syphilis, syphilitic meningitis, *tabes dorsalis*, general paresis

Entre las formas de presentación poco frecuentes de sífilis, se destacan la neurosífilis, sífilis ocular y otosífilis.

La neurosífilis es la infección del sistema nervioso central por *Treponema pallidum*<sup>1</sup>, proceso que probablemente ocurre temprano en el curso de la infección. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la neurosífilis pueden presentarse en cualquier etapa de la enfermedad. Estas incluyen formas tempranas, tardías y atípicas. Las formas tempranas se presentan dentro de los primeros años de la infección e incluyen la neurosífilis asintomática, meningitis sifilítica y sífilis meningovascular. Las formas tardías pueden manifestarse hasta décadas después de la infección inicial, e incluyen la paresis general y *tabes dorsalis*. Las formas atípicas son muy infrecuentes y pueden presentarse de manera similar a la encefalitis herpética o autoinmune<sup>2</sup>. Actualmente se estima una prevalencia de neurosífilis entre 0.8 y 3.5%, con una incidencia estimada de 0.4 a 2.1 casos cada 100 000 habitantes, según estudios en poblaciones de EE.UU.<sup>3-5</sup>, siendo más frecuentes las formas tempranas, especialmente en pacientes con HIV. La incidencia de las formas tardías ha disminuido drásticamente con el advenimiento del uso de antibióticos.

De acuerdo a PAHO<sup>6</sup>, la región de las Américas presenta la tasa de incidencia de sífilis más elevada a nivel mundial, con 5.3 casos cada 1000 habitantes. En Argentina, se ha evidenciado una tendencia al aumento de casos de sífilis, constante desde mediados de la década del 2010<sup>7</sup>, por lo que es de esperar un aumento similar en los casos de neurosífilis u otras formas de presentación poco frecuentes de sífilis.

La sífilis ocular se define como la presencia de síntomas oculares compatibles y un test diagnóstico positivo para sífilis. Menos del 1% de los pacientes con sífilis presentan compromiso ocular<sup>8</sup>.

La otosífilis es una forma poco frecuente de sífilis, causada por la inflamación del nervio vestibulococlear, aparato cocleovestibular y/o del hueso temporal. Se caracteriza fundamentalmente por la hipoacusia neurosensorial y síntomas vestibulares<sup>9</sup>.

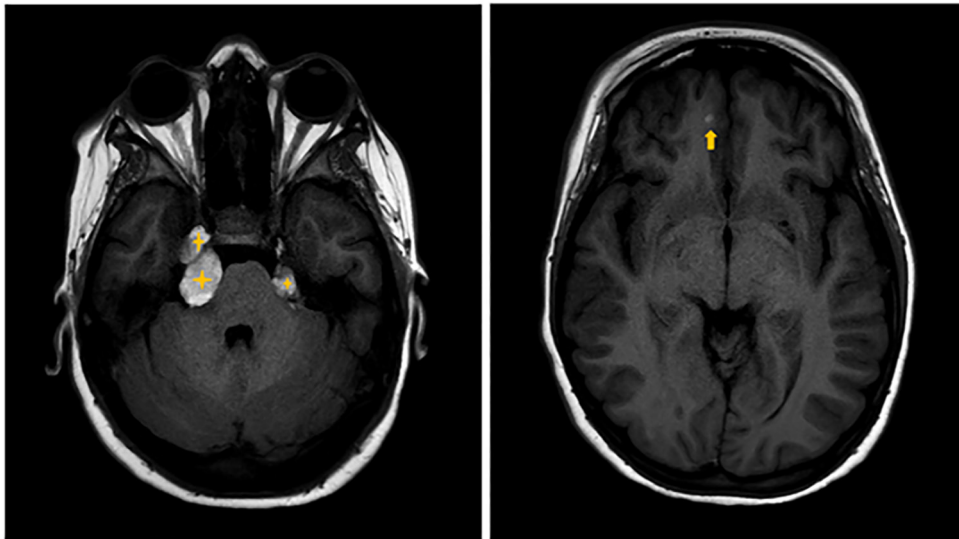
El diagnóstico de neurosífilis, sífilis ocular y otosífilis se basa en la sospecha clínica, los resultados de las pruebas no treponémicas y tre-

ponémicas realizadas en sangre, y el estudio del LCR. El diagnóstico de estas entidades suele ser dificultoso<sup>10</sup>, sin embargo, resulta importante considerarlas como diagnósticos diferenciales, ya que la mayoría de las manifestaciones clínicas son reversibles con tratamiento antibiótico.

A continuación, se presenta una serie de 4 casos de neurosífilis, sífilis ocular y otosífilis en pacientes que cursaron internación en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de Buenos Aires, entre octubre de 2021 y marzo de 2022, con el objetivo de ilustrar formas de presentación poco frecuentes de sífilis. Los datos fueron recolectados a partir de la historia clínica electrónica. La información fue tratada con máxima confidencialidad, con la correspondiente aprobación del comité de ética de la institución.

### Caso clínico 1

Mujer de 33 años, que presentó cuadro de 2 años de evolución caracterizado por hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva. Fue evaluada en provincia de origen (Santa Fe) donde se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro con hallazgo de engrosamiento de pares craneales V, VII y VIII. Inicialmente, por sospecha de neurofibromatosis recibió tratamiento con corticoides sin respuesta clínica. Se realizó punción lumbar (PL) con hallazgo de VDRL negativa y FTA-ABS por inmunofluorescencia positiva en LCR (test confirmatorio de neurosífilis). Se inició tratamiento con penicilina G sódica por 14 días. A los seis meses, por evidencia de progresión clínica se derivó a nuestra institución para continuar estudios. Al ingreso presentó fiebre y convulsiones tónico-clónicas generalizadas con evolución a estatus convulsivo y requerimiento de intubación orotraqueal. Se realizó tomografía computarizada (TC) de cerebro que evidenció una lesión hiperdensa nodular en lóbulo frontal derecho, sin claro edema vasogénico periférico, y dos lesiones peri-pontinas de aspecto ovoide que generaban efecto de masa sobre la protuberancia. La RMN de cerebro con contraste endovenoso evidenció presencia de múltiples lesiones expansivas/infiltrantes con alta señal espontánea en T1 y realce postcontraste con afectación de los pares craneales VII/VIII bilateral y V derecho, con aislados focos nodulares en el parénquima y leve reacción meníngea y ependimaria, compatibles con infiltración granulomatosa por neurosífilis (Fig. 1). La VDRL fue reactiva en 8 diluciones, los anticuerpos antitreponema por quimioluminiscencia (antiTPq) fueron reactivos y la serología para HIV negativa. Se realizó PL, hallándose proteinorraquia elevada (187

**Fig. 1** | Resonancia de cerebro con contraste endovenoso (secuencia T1)

Se observa, a nivel de la cisterna peripontina, lesiones de aspecto ovoide (estrella de 4 puntos), las de mayor tamaño del lado derecho, hiperintensas en T1. Además, se evidencia lesión nodular de pequeño tamaño, con iguales características, en región frontal basal (flecha)

mg/dL) y pleocitosis (120 células/mm<sup>3</sup>), con predominio linfocitario, con VDRL reactiva 1 dilución, y FTA-ABS positiva. Se inició tratamiento con penicilina G sódica, 24 millones de UI en infusión continua, pero a pesar del mismo, evolucionó con signos de hipertensión endocraneana, con requerimiento de colocación de drenaje lumbar externo. Cuando se encontraba cercano a la finalización del tratamiento antibiótico, presentó nuevamente un estado convulsivo, que requirió intubación orotraqueal y sedación profunda. Finalmente, a los 22 días del ingreso, progresó con signos de muerte encefálica, constatada por electroencefalograma y angiotomografía de cerebro.

### Caso clínico 2

Varón de 43 años, que ingresó por cuadro de tres semanas de evolución, con disminución de la agudeza visual bilateral, visión borrosa y escotoma central. El fondo de ojo fue compatible con uveítis. Al interrogatorio dirigido refería lesión ulcerosa no dolorosa en genitales, 8 meses previos al inicio de los síntomas. Se solicitó serología para sífilis, resultando VDRL reactiva 128 dils, y anticuerpos anti-*Treponema pallidum* por quimioluminiscencia reactivos. Se realizó PL sin evidencia de pleocitosis, proteinorraquia 35 mg/dL y VDRL en LCR no reactiva. Se inició tratamiento con penicilina G sódica por 7 días. Posteriormente continuó con ceftriaxona endovenosa, finalizando el tratamiento en su domicilio, con buena respuesta clínica y serológica.

### Caso clínico 3

Mujer de 82 años, con antecedentes de deterioro cognitivo menor, hipoacusia neurosensorial bilateral, episodio de uveítis 2 años antes, e inestabilidad en la marcha, ingresó por hallazgo de VDRL reactiva 256 dils en examen de laboratorio solicitado en la atención ambulatoria. Al ingreso se realizó PL con pleocitosis leve 15 cel/mm<sup>3</sup>, proteinorraquia 91 mg/dL y VDRL en LCR reactiva: 32 dils. Se realizó RMN de cerebro sin contraste, que evidenció áreas de hiperintensidad difusa y confluyente periventricular, con algunas imágenes focales subcorticales inespecíficas, compatibles con daño isquémico crónico, y moderada dilatación ventricular supratentorial. Recibió tratamiento con penicilina G sódica por 10 días. Finalizó 14 días de tratamiento domiciliario con ceftriaxona. Presentó una mejoría inicial, pero a los 6 meses reaparecieron los síntomas, aunque con menor intensidad.

### Caso clínico 4

Mujer de 53 años, con antecedentes de lupus eritematoso sistémico con compromiso cutáneo, en tratamiento con hidroxycloquina, ingresó por cuadro de un año de evolución, con inestabilidad de la marcha, múltiples caídas de propia altura, dispepsia e incontinencia urinaria de reciente comienzo. Al examen físico presentaba fuerza muscular conservada, reflejos normales, sensibilidad al dolor conservada y, a destacar, marcada hipopalestesia de ambos miembros inferiores sin claro nivel sensitivo.

La RMN de cerebro y columna no evidenció hallazgos de relevancia, mientras que los dosajes de vitamina B12 y ácido fólico fueron normales; VDRL en plasma fue reactiva (título de 2 dils). Se solicitó anticuerpos anti-*Treponema pallidum* por quimioluminiscencia con resultado positivo. La punción lumbar presentó menos de 5 células, proteinorraquia de 30 y VDRL en LCR no reactiva. Por alta sospecha clínica y ausencia de diagnóstico alternativo que justificara la sintomatología, se inició tratamiento con penicilina G sódica por 10 días. Posteriormente la paciente regresó a su provincia de origen (Formosa), perdiendo el seguimiento.

## Discusión

La neurosífilis es una complicación poco frecuente de la sífilis, pero grave, origen de limitaciones en la vida de los pacientes. Puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad, existiendo una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas de la infección, como se ilustra en los casos previamente expuestos. Existen además formas oculares de sífilis y otosífilis. Estas últimas pueden presentarse en cualquier estadio, siendo las manifestaciones más frecuentes la disminución de la agudeza visual (pudiendo llegar hasta la ceguera) y la hipoacusia neurosensorial, respectivamente.

El caso 1, según nuestro criterio, presentó un cuadro agresivo de meningitis sífilítica, una forma temprana de neurosífilis, típicamente caracterizada por la presencia de cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, fotofobia, compromiso de pares craneales (fundamentalmente II, VII y VIII) y ocasionalmente convulsiones, que pueden ocasionar hidrocefalia en algunos casos. Menos frecuentemente, la inflamación de las meninges se presenta de manera focal como lesiones ocupantes de espacio contiguas a las leptomeninges (gomos sífilíticos) o compromete la médula espinal causando meningomielitis o paquimeningitis hiperplásica con polirradiculopatías. Existen además múltiples reportes y series de casos, que mencionan a la neurosífilis como causa de estado convulsivo *de novo*, especialmente en pacientes jóvenes<sup>11</sup>. La mala evolución clínica, a pesar del tratamiento antibiótico adecuado, probablemente se asocie, en este caso, al daño neurológico extenso ya ocasionado o a la diseminación de la enfermedad, producto del uso de corticoides en etapas iniciales de

la infección, como se ha informado en un caso con progresión neurológica posterior al inicio de corticoterapia a dosis elevadas, por sospecha de neuritis óptica retrobulbar<sup>12</sup>. Por último, no existen estudios que exploren el beneficio o superioridad de la administración de penicilina G sódica cada 4 horas en comparación con infusión continua, pero en este caso se decidió optar por esta última modalidad, ya que la paciente había presentado falla en el tratamiento previo.

El caso 2 representa un ejemplo típico de sífilis ocular. El compromiso ocular por sífilis puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad y afectar prácticamente cualquier estructura ocular. La forma de presentación más frecuente es la uveítis posterior y panuveítis, con disminución de la agudeza visual como principal manifestación clínica, pudiendo en casos graves ocasionar ceguera<sup>13</sup>. En cuanto a la utilidad de la punción lumbar en estos pacientes, las últimas guías del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, de EE.UU. (CDC)<sup>1</sup>, no recomiendan realizarla, siempre y cuando el paciente no tenga manifestaciones clínicas compatibles con compromiso neurológico, ya que los resultados del examen no modifican el tratamiento: estos pacientes deben ser tratados con un régimen para neurosífilis.

El caso 3: una paresis general (también conocida como neurosífilis parética o demencia parálítica), caracterizada por la aparición de demencia rápidamente progresiva, de curso subagudo y con patrón frontotemporal. Puede acompañarse de manifestaciones psiquiátricas (depresión grave, manía, psicosis) u otras manifestaciones de neurosífilis (hipoacusia neurosensorial bilateral o manifestaciones oculares, como en el caso presentado). Se desarrolla generalmente entre 10 y 25 años luego de la infección inicial (aunque puede ocurrir precozmente, luego de 2 años). Se acompaña de anormalidades en el LCR, con pleocitosis de predominio linfocitaria (25-75 células/mm<sup>3</sup>) y aumento de la concentración de proteínas (50-100 mg/dL). La VDRL en LCR es reactiva en casi todos los pacientes. Con respecto a la utilización de ceftriaxona, como alternativa a la penicilina, en el tratamiento de pacientes con neurosífilis, aunque no existen actualmente evidencias a partir de ensayos clínicos aleatorizados, un estudio retrospectivo sugiere que su

uso tiene una eficacia similar, con estadías hospitalarias más cortas, con el uso de ceftriaxona<sup>14</sup>

El caso 4 consistió en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con *tabes dorsalis*, la forma de presentación más tardía de neurosífilis, consistente en ataxia sensitiva y, en este caso, manifestaciones compatibles con crisis gástricas y trastornos vesicales. Resulta importante destacar que a pesar de la negatividad de la VDRL en LCR, se consideró como neurosífilis altamente probable, ya que presentó pruebas positivas no treponémicas y treponémicas en suero, manifestaciones clínicas compatibles, y ausencia de un diagnóstico alternativo que explicara los síntomas, por lo que se decidió tratar con un régimen de neurosífilis.

Resulta fundamental considerar a la sífilis como diagnóstico diferencial en pacientes con

síntomas neurológicos, oculares o auditivos, y, asimismo, buscar activamente estas manifestaciones en pacientes con diagnóstico de sífilis en cualquier estadio, ya que la mayoría de estas manifestaciones, pueden mejorar con el tratamiento antibiótico adecuado, especialmente si este es instalado de manera precoz. Esto es particularmente importante, ya que se ha evidenciado una tendencia al aumento de casos de sífilis en nuestro país<sup>7</sup>, lo que permite esperar un mayor número de casos de neurosífilis, sífilis ocular y otosífilis en el futuro.

---

**Agradecimientos:** Al Dr. E.F. Huaier Arriazu, del Servicio de Infectología, Hospital Italiano de Buenos Aires, por su colaboración en la revisión del manuscrito.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Hazra A, Collison MW, Davis AM. CDC Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *JAMA* 2022; 327: 870-1.
- Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1358-63.
- Dombrowski JC, Pedersen R, Marra CM, Kerani RP, Golden MR. Prevalence estimates of complicated syphilis. *Sex Transm Dis* 2015; 42: 702-4.
- Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, He P, Smith LV, Kerndt PR. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001–2004. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 430-4.
- de Voux A, Kidd S, Torrone EA. Reported cases of neurosyphilis among early syphilis cases-United States, 2009 to 2015. *Sex Transm Dis* 2018; 45: 39-41.
- Pan American Health Organization. Epidemiological Review of Syphilis in the Americas, December 2021. PAHO; 2022. En: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56085>; consultado octubre 2023
- Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación. En: [980](https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-ndeg-38-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina, 2021; consultado septiembre 2023.</a></li>
<li>Oliver SE, Aubin M, Atwell L, et al. Ocular syphilis - eight jurisdictions, United States, 2014-2015. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2016; 65: 1185-8.</li>
<li>Witt LS, Wendy Fujita A, Ho J, Shin YM, Kobaidze K, Workowski K. Otosyphilis. <i>Open Forum Infect Dis</i> 2023; 10: ofac685.</li>
<li>Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. <i>Sex Transm Dis</i> 2012; 39: 291-7.</li>
<li>Ances BM, Shellhaus R, Brown MJ, Rios OV, Herman ST, French JA. Neurosyphilis and status epilepticus: case report and literature review. <i>Epilepsy Res</i> 2004; 59: 67-70.</li>
<li>De Feo LG. Neurosyphilis with atypical presentation. <i>Medicina (B Aires)</i> 2023; 83: 290-7.</li>
<li>Moradi A, Salek S, Daniel E, et al. Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. <i>Am J Ophthalmol</i> 2015; 159: 334-43.</li>
<li>Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, et al. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study <i>Lancet Infect Dis</i> 2021; 21: 1441-7.</li>
</ol>
</div>
<div data-bbox=)