

Arteritis de Nissl en sífilis meningovascular y falla terapéutica con ceftriaxona. Informe de un caso y revisión en la literatura

Maria Isabel Montes, MD*

Paula Andrea Millán, MD* [†]

Carlos Santiago Uribe, MD**

Resumen

Presentamos el caso clínico de un paciente de 45 años, VIH negativo, con enfermedad cerebro-vascular recurrente secundaria a neurosífilis meningovascular y falla terapéutica con ceftriaxona. La neurosífilis es el compromiso del sistema nervioso central por el *Treponema pallidum* en cualquier estadio de la entidad, e incluye tanto las formas asintomáticas y sintomáticas de la infección; sus formas de presentación son diversas y dependen de la localización y la extensión de las lesiones. Las imágenes de resonancia magnética de encéfalo muestran múltiples lesiones vasculíticas que reflejan el compromiso de pequeño vaso (arteritis de Nissl) ocasionadas por el treponema. La recomendación actual del tratamiento es con penicilina cristalina 4 millones cada 4 horas por 14 días. La evidencia hasta el momento en personas VIH positivas que presentan sífilis latente con o sin neurosífilis, tratadas con ceftriaxona, ha mostrado hasta un 23% de falla terapéutica, se carece de información en pacientes inmunocompetentes. [Montes MI, Millán PA, 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: 174-178].

Palabras clave: Sífilis meningovascular, arteritis de Nissl, penicilina cristalina, ceftriaxona.

Summary

The authors report a case of a 45 year old patient, negative VIH, with recurrent stroke, secondary to meningovascular syphilis and therapeutic failure with ceftriaxone. The neurosyphilis is due to impairment of the nervous central system for the *Treponema pallidum* in any stadium of the condition, and includes both asymptomatic and symptomatic forms of the infection. The forms of presentation are diverse and depend of the location and extension of the lesions. The MRI shown multiple vascular injuries which reflects the impairment of small blood vessels (Nissl arteritis) caused by the Treponema. The current recommendation of the treatment is with crystalline penicillin G intravenously 4 millions every 4 hours for 14 days. The evidence up to the present time in people's positive VIH with latent syphilis with or without neurosyphilis treated with ceftriaxone has showed up to 23% of therapeutic failures. There is a lack of information in immunocompetent patients. [Montes MI, Millán PA, Uribe CS. Nissl arteritis in meningovascular syphilis and ceftriaxone therapeutic failure. Case report and review. MedUNAB 2006; 9: 174-178].

Key words: Meningovascular syphilis, Nissl arteritis, crystalline penicillin, ceftriaxone.

* Residente de Neurología. Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

[†] Asistente de investigación, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

** Neurólogo, Hospital San Vicente de Paúl; Profesor, Sección de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Uribe, Hospital San Vicente de Paúl; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
E-mail: curibe35@yahoo.com

Artículo recibido: 12 de junio de 2006; aceptado: 26 de julio de 2006.

Introducción

La neurosífilis es el compromiso del sistema nervioso central (SNC) por el *Treponema pallidum* en cualquier estadio de la sífilis, e incluye tanto las formas asintomáticas y sintomáticas de la infección. Se estima que el 20% de los casos de sífilis primaria presentan invasión al SNC y hasta el 70% de los casos de sífilis secundaria.^{1, 2} El compromiso del parénquima cerebral, meninges y vasos sanguíneos, se puede presentar en forma aguda y crónica, con manifestaciones inflamatorias y cuadros clínicos que varían según la extensión y el grado de lesión. No existen datos fiables acerca de la incidencia real de la neurosífilis, pero se estima que puede presentarse hasta en el 10% de los afectados por sífilis.³

El presente artículo pretende ilustrar un caso clínico de neurosífilis vascular con imágenes de resonancia cerebral donde se evidencian lesiones vasculíticas, ocasionadas por el *Treponema pallidum*, que reflejan el compromiso de pequeño vaso (arteritis de Nissl), y que son una forma menos común en este tipo de neurosífilis. Además, se realizará una sencilla revisión de la fisiopatología y el tratamiento de elección en sífilis meningovascular, que es la forma clínica más frecuente y la que se presenta en forma más temprana.

Informe del caso

Paciente de 45 años con antecedente de hipertensión arterial y tabaquismo, ingresa a urgencias con cuadro clínico de tres días de dolor precordial opresivo y dificultad para respirar asociado con hemiparesia izquierda de un día de evolución; trae ecografía transtorácica que informaba disección aórtica tipo B, con inicio por debajo de la arteria subclavia. Presenta presión arterial de 170/110 mm Hg y examen físico general normal. En la evaluación neurológica se encuentra paciente somnoliento, bradipsíquico, con paresia facial central izquierda, hemiparesia izquierda de predominio braquial e hiperreflexia en hemicuerpo izquierdo con Babinski izquierdo.

Se realizó angioTAC de tórax que fue negativo para disección aórtica y dilatación aneurismática; el VDRL en suero fue positivo en 1:256 diluciones; líquido cefalorraquídeo (LCR) con proteínas de 73 mg/dL, glucosa de 48 mg/dL, 12 leucocitos/mL (7 polimorfonucleares, 5 mononucleares); VDRL en LCR positivo en 1:32 diluciones. Dos ELISA para VIH negativas. La resonancia magnética (RM) cerebral que muestra lesión isquémica en la pirámide bulbar derecha (figura 1).

Se hace diagnóstico de neurosífilis meningovascular y se inicia tratamiento con penicilina cristalina 12 millones de unidades (U) al día en forma intravenosa (IV); dos días después, por recomendación de Infectología, se cambia a ceftriaxona a razón de 2 gramos IV cada 12 horas por 14 días. Una nueva punción lumbar a los seis días de haber iniciado el tratamiento con ceftriaxona, mostró proteínaorraquia de 126 mg/dL, glucorraquia de 41 mg/dL, 24

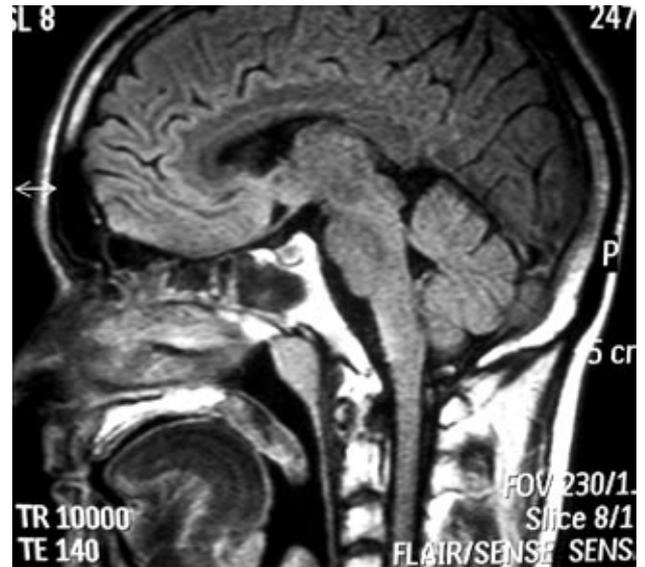


Figura 1. Imagen sagital T1 contrastada en línea media, que muestra lesión hiperintensa en la parte anterior del bulbo raquídeo.

leucocitos/mL (7 polimorfonucleares y 17 mononucleares). El paciente fue dado de alta, conciente, orientado en las tres esferas, hemiparético izquierdo con hiperreflexia y Babinski izquierdos, sin mejoría de su déficit neurológico.

Reingresa un mes después, con cuadro clínico de dos días de evolución de vómito, vértigo objetivo y disnea, sin compromiso del estado de conciencia; al examen físico general se evidencia franca dificultad respiratoria con utilización de músculos accesorios y mal manejo de secreciones con hipoxia. Al examen neurológico el paciente se encuentra alerta, obedeciendo órdenes sencillas, disártrico, con nistagmus rotacional, paresia facial central derecha, cuadriplejía con contractura en flexión de miembro superior izquierdo, Babinski izquierdo, disdiadococinesia y dismetría bilateral de predominio izquierdo. El VDRL en suero fue positivo en 1:64 y en LCR de 1:256; el citoquímico del LCR contiene 89,5 mg/dL de proteínas, 54 mg/dL de glucosa y 5 leucocitos/mL (1 polimorfonuclear y 4 mononucleares).

Se repite el diagnóstico de neurosífilis meningovascular y se solicita nueva RM de encéfalo que muestra múltiples lesiones isquémicas en tallo cerebral, cerebelo y centros semioviales, no evidenciados previamente (figuras 2 a 5). Se considera falla terapéutica con ceftriaxona, y se inicia tratamiento con penicilina cristalina 24 millones U/día IV por 14 días. El paciente ingresa a unidad de cuidados intensivos por falla ventilatoria tipo II secundaria a neumonía basal izquierda, en donde se le administra soporte ventilatorio; permanece allí durante 12 días, luego de los cual es dado de alta con cuadriparesia espástica, traqueostomía y gastrostomía percutánea. Al terminar el tratamiento con penicilina se realiza nueva punción lumbar para citoquímico de LCR que muestra 33,8 mg/dL de proteínas, 65 mg/dL de glucosa y 10 leucocitos/mL, todos mononucleares.

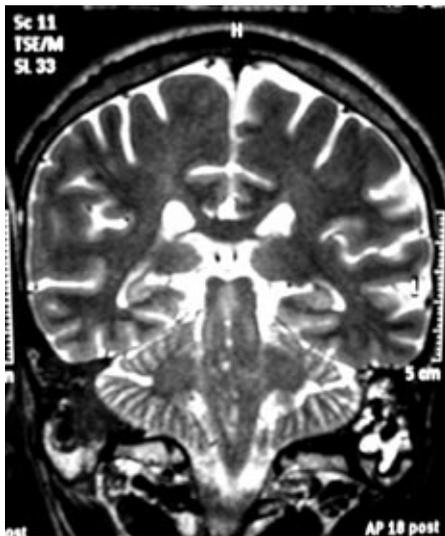


Figura 2. Imagen axial T1 con múltiples lesiones hiperintensas a nivel de centro semioval derecho.

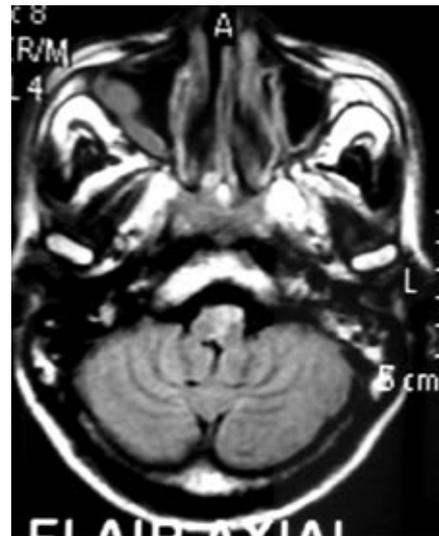


Figura 3. Imagen axial FLAIR que muestra lesión hiperintensa en la región izquierda del bulbo raquídeo.

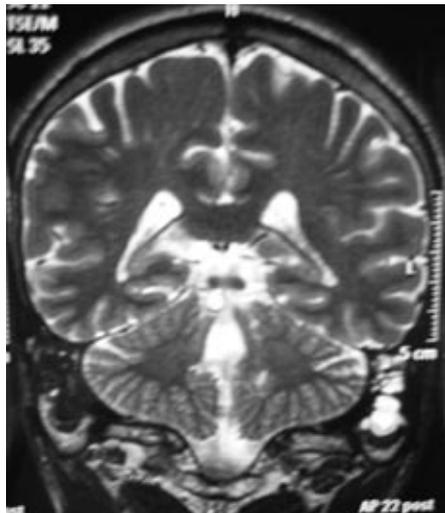


Figura 4. Imagen coronal T2 con múltiples lesiones hiperintensas en hemisferio cerebeloso izquierdo.

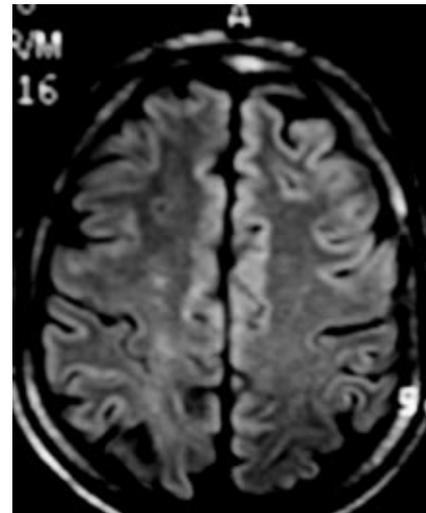


Figura 5. Imagen axial T1 donde se observa lesiones hiperintensas en tallo cerebral.

Durante su estancia hospitalaria presenta mala movilización de secreciones bronquiales, signos inflamatorios en codo izquierdo y elevación de reactantes de fase aguda; unos días después se realiza gammagrafía ósea y se evidencia hipercaptación a nivel del codo izquierdo compatible con proceso inflamatorio, por lo que se programa para artroscopia ante la sospecha de artritis séptica, procedimiento que se realiza al día siguiente con anestesia general; horas después el paciente presenta falla respiratoria y muere.

Discusión

La epidemiología de la sífilis ha variado ampliamente en el tiempo y en diferentes áreas geográficas. Con el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming y la utilización de la misma con éxito en Sífilis por Jhon

Mahoney, disminuyó significativamente el número de casos; pero volvió a incrementarse en los años ochenta por la infección del VIH.⁴ El incremento en la prevalencia de neurosífilis en VIH se muestra en un estudio en el que la incidencia fue de 23,5% en pacientes VIH positivos en contraste con un 10% de pacientes VIH negativos con sífilis no tratada.⁵ Se estima que las regiones más afectadas a nivel mundial son el sureste de Asia, África subsahariana y Latinoamérica.⁴

En Colombia, al igual que en el resto del mundo, se ha incrementado los casos de neurosífilis. Un estudio multicéntrico realizado en Medellín reportó un aumento del 82% en las dos últimas décadas en Antioquia. Los casos informados fueron en su mayoría hombres con edad promedio de 45 años y la forma de presentación más frecuente fue la meningovascular.⁶

La neurosífilis es el compromiso del SNC por el *Treponema pallidum* en cualquier estadio de la sífilis, e incluye tanto las formas asintomáticas y sintomáticas de la infección. Tradicionalmente se ha clasificado la neurosífilis como asintomática, meníngea, meningovascular, parálisis general progresiva y tabes dorsal. En las últimas décadas las formas clásicas de la enfermedad no se presentan tan frecuentemente y las manifestaciones neurológicas son variadas como consecuencia del uso indiscriminado de antibióticos y de la pandemia del VIH.⁷

La neurosífilis meningovascular es la forma clínica más frecuente, con una prevalencia que oscila del 10 al 42% de los casos según diferentes informes. Se presenta en los primeros diez años tras la infección, y es una causa ocasional de enfermedad cerebro vascular antes de los 50 años; tiene una gran variedad de presentaciones según la localización y severidad del compromiso del SNC, suele combinarse la forma vascular con inflamación meníngea.^{6, 8} Las lesiones vasculares se caracterizan en su fase aguda por panarteritis obliterante secundaria al engrosamiento de la íntima con reducción de la luz y exudado inflamatorio en las capas superficiales y en los espacios perivascuales, dándose la formación de trombosis e infartos cerebrales cuya extensión depende del calibre del vaso comprometido, los cambios vasculares se presentan en arteriolas superficiales de la corteza y del tronco cerebral.⁸ Anatomopatológicamente, se describen dos formas de sífilis meningovascular, aquella que afecta vasos grandes y medianos, llamada arteritis de Heubner, y la de vasos pequeños, la arteritis de Nissl. En el estadio tardío se produce una proliferación fibrosa subendotelial que provoca una reacción irreversible de la luz vascular resultando en cicatriz y atrofia. Con más frecuencia se afecta el territorio de la arteria cerebral media, no siendo así el compromiso cerebeloso, raro en esta entidad de manera aislada, lo usual es su asociación con lesiones difusas del SNC.^{7, 8}

Las manifestaciones clínicas dependen del sitio y la extensión de las lesiones vasculares y al compromiso meníngeo; sin embargo, las más comunes son la hemiplejía de inicio ictal asociado a cualquier tipo de afasia y signos meníngeos sumados en algunas ocasiones a signos extrapiramidales o cerebelosos. También puede verse hemorragia subaracnoidea o intracerebral, meningitis crónica, demencia de tipo vascular por infartos múltiples, parkinsonismo y parálisis supranuclear. Las convulsiones pueden ser variadas, desde crisis motoras focales o tónico-clónicas generalizadas hasta crisis parciales complejas de origen frontal o temporal.^{2, 9, 10} El paciente del caso clínico presenta inicialmente síndrome piramidal izquierdo y posteriormente, síndrome piramidal derecho asociado a síndrome cerebeloso y bulbar, que fueron compatibles con lesiones isquémicas descritas en la RM de encéfalo, donde se evidencian múltiples áreas hiperintensas en T1, T2 y FLAIR que reflejan la evolución del compromiso vascular, a nivel de tallo cerebral, cerebelo y centro semioval.

La sífilis meningovascular presenta también un perfil temporal, en forma recurrente, como crisis convulsivas o cuadros focales vasculares repetidos y en forma progresi-

va, como cuadro de deterioro cognitivo-motor progresivo (demencia de tipo vascular) o multifocal recurrente,⁷ como es el caso de nuestro paciente, en el que el déficit neurológico se suma a mayor deterioro y compromete diferentes partes del SNC, parecido a esclerosis múltiple; sin embargo, en esta última la falla respiratoria no es frecuente.

El diagnóstico se realiza con un síndrome clínico compatible, además del VDRL en LCR reactivo o FTA-Abs y conteo de células anormales con predominio de mononucleares (>5/mL) y proteínas elevadas (>45 mg/dL).² Las imágenes de SNC no son indispensables en el diagnóstico de neurosífilis; sólo en algunas formas, como las meningovasculares y las gomas (formaciones nodulares granulomatosas), la tomografía (TAC) y la RM pueden tener algún valor diagnóstico. En estos casos ayudan a excluir otras causas de focalización neurológica y contribuyen al diagnóstico en un paciente con cuadro neurológico, cambios en el citoquímico del LCR y VDRL reactivo.^{2, 7}

En una serie de 35 pacientes con neurosífilis confirmada, un tercio tuvieron TAC y RM normales, mientras que un 37% presentaron atrofia cerebral y un 25% infartos cerebrales. La sífilis meningovascular ocasiona arteritis y meningitis que pueden ser detectadas en imágenes cerebrales como realce meníngeo e infartos cerebrales pequeños y profundos.¹¹ Los pares craneales también se pueden ver comprometidos, en especial el II, III, VI, VII y VIII; se observa edematizados y realzan con el contraste, como consecuencia de la infiltración linfocítica perivascular del nervio.¹²

Los hallazgos imaginológicos encontrados en los pacientes con neurosífilis no son específicos, y comprenden vasculitis sifilítica, gomas y atrofia cerebral. Los cambios vasculares son comunes en el territorio de la arteria cerebral media, afectando lóbulos temporales y frontales, ganglios basales y cápsula interna, aunque el tallo cerebral y el cerebelo pueden también estar afectados. Los pacientes con sífilis meningovascular pueden presentar múltiples hiperintensidades en T2 de la RM, poco visibles en la tomografía y que corresponden a áreas de isquemia.¹⁰⁻¹²

El tratamiento de elección para cualquier forma de neurosífilis es la penicilina.^{9, 10, 13-16} Altas dosis de penicilina alcanzan niveles treponemicidas en LCR;^{14, 17} por tanto, las dosis sugeridas actualmente oscilan en 3 a 4 millones de U cada 4 horas durante 10 a 14 días por vía IV (dosis total de 18 a 24 millones U/día).^{14, 15} El tratamiento de segunda línea es la penicilina procaínica, 2.400.000 U intramuscular al día más probenecid 500 mg cuatro veces día por 14 días.^{14, 15} Cuando el paciente es alérgico a la penicilina se recomienda doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante 28 a 30 días),^{15, 16} desensibilización¹⁴ o ceftriaxona (2 gramos al día IV por 14 días).¹⁴ La vida media prolongada, la penetración al sistema nervioso central y la actividad satisfactoria contra el treponema de la ceftriaxona podría ser adecuada; sin embargo, los estudios en animales¹⁸ y humanos¹⁹⁻²¹ sugieren que este antibiótico parece ser menos efectivo que dosis elevadas de penicilina. Dos pequeños estudios han sugerido que la ceftriaxona es eficaz en el tratamiento de pacientes VIH

positivo con neurosífilis;^{21,22} no obstante, existe un 23% de falla terapéutica.²² Carecemos de información en pacientes inmunocompetentes.

En la práctica, la respuesta clínica podría ser el mejor método para determinar la respuesta al tratamiento.² Se considera que el paciente presenta falla al tratamiento antibiótico inicial si durante el seguimiento la celularidad y la proteinorraquia en LCR no desciende a los seis meses o si el LCR no es normal después de dos años. En estos casos se debe considerar el retratamiento. El VDRL no es un marcador sensible para el seguimiento, ya que descienden lentamente y pueden persistir en títulos bajos indefinidamente.^{2, 14}

En el caso clínico se presenta un paciente joven VIH negativo con enfermedad cerebrovascular recurrente, secundaria a neurosífilis meningovascular. Es interesante resaltar los hallazgos de la RM de encéfalo donde se muestran diversas lesiones hiperintensas en T1, T2 y FLAIR, a nivel de centro semioval, cerebelo y tallo cerebral, que reflejan el compromiso de pequeño vaso (arteritis de Nissl), poco frecuente en esta entidad. Las imágenes de cerebro en el contexto clínico y paraclínico (VDRL), nos ayudaron a aproximarnos al diagnóstico, sin embargo, hay que recordar que las lesiones vasculopáticas evidenciadas en la tomografía y la resonancia no hacen diagnóstico de neurosífilis, pero contribuyen al diagnóstico diferencial con otras entidades como esclerosis múltiple, neurosarcoidosis, aterotrombosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva.^{2, 7}

El paciente sufrió falla terapéutica del tratamiento inicial con ceftriaxona, a pesar de ser haber recibido dosis más altas de las recomendadas como treponemocida; presentó deterioro clínico, aumento en el número de lesiones en tallo y nuevas lesiones en hemisferio cerebral derecho y cerebelo, elevación de la proteinorraquia y del VDRL en suero y LCR, lo que generó déficit neurológico severo con secuelas muy discapacitantes, que contribuyeron a la postración y complicaciones infecciosas que lo llevaron a la muerte. Los pocos estudios publicados con ceftriaxona han sido en pacientes VIH positivos,^{21, 22} a diferencia de este caso. Queremos recordar nuevamente que el tratamiento de elección sigue siendo la penicilina cristalina IV por 14 días y que, por ahora, la evidencia actual es escasa para recomendar la ceftriaxona como de primera línea en el tratamiento de la neurosífilis.¹⁴⁻¹⁶

Referencias

- Hook EW III, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992; 326:1060-9.
- Carr J. Neurosyphilis. *Practical Neurology* 2003; 3:328-41.
- Solbrig MV, Healy JF, Jay CA. Infections of the nervous system: bacterial infections. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice*. Boston, Butterworth Heinemann, 1999:1317-51.
- Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet* 1998; 351:S2-4.
- 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.
- Uribe CS, Arana A, Borrego C, Cornejo W. Estudio clínico y serológico de 22 pacientes con sífilis del sistema nervioso central. *Acta Med Colomb* 1985; 10:1259.
- Conde-Sendin M, Hernández J, Cardenas-Santana M, Amela-Peris R. Neurosífilis: formas de presentación y manejo clínico. *Rev Neurol* 2002; 35:380-86.
- Merritt HH, Adams JW, Solomon HC. *Neurosyphilis*. New York, Oxford University Press, 1946.
- Rowland LP, Stefanis L. Infecciones por espiroquetas: Neurosífilis. Merritt's Neurology. Philadelphia, Lippicott Williams & Wilkins, 10 ed, 2000:189-96.
- Hook EW. Syphilis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durak DT. *Infections of central nervous system*. Philadelphia, Lippicott Raven, 2 ed, 1997:669-84.
- Brightbill TC, Ihmeidan IH, Donovan Post MJ, Berger JR, Katz DA. Neurosyphilis in HIV positive and HIV negative patients: neuroimaging findings. *Am J Neuroradiol* 1995;16:703-11.
- Holland BA, Perrett LV, Mills CM. Meningovascular syphilis: CT and MR findings. *Radiology* 1986; 158:439-42.
- Tramont DE. *Treponema pallidum (Syphilis)*. Mandel J, Douglas, Bennett J, Dolin E. *Principles and practice of infectious diseases*. New York, Churchill Livingstone, 4 ed, 1994: 2117-333.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *Morb Mortal Weekly Rep* 2002; 51:18-25, 28-30.
- Goh B, Van Voorst VP. European guideline for the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2001; 12: S14-26.
- French P. Syphilis guidelines revision group. UK national guidelines for the management of late syphilis 2002. In: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3037. Consulted: June 24, 2006.
- Mohr J, Griffiths W, Jackson R, Saadah H, Bird P, Riddle J. Neurosyphilis and penicillin levels in the cerebrospinal fluid. *JAMA* 1976; 236:2208-9.
- Johnson RC, Bey RF, Wolgamot SJ. Comparison of the activities of ceftriaxone and penicillin G against experimentally induced syphilis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:984-9.
- Gentile JH, Viviani C, Sparo MD, Arduino RC. Syphilitic meningomyelitis treated with ceftriaxone: case report. *Clin Infect Dis* 1998; 26:528.
- Hook EW III, Baker-Zander SA, Moskovitz BL, Lukehart SA, Handfield HH. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986; 13:185-8.
- Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson PA, Haslett JA, 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; 30:540-4.
- Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992; 93:481-8.