

Sífilis ocular y neurosífilis en pacientes con VIH. Reporte de dos casos con VDRL y FTA-ABS séricos negativos al inicio y revisión de la literatura

A VELÁSQUEZ-LUPI,* P CORNEJO-JUÁREZ,* G ORTEGA-LARROCEA,* VILLASIS-KEEVER,*
JJ CALVA-MERCADO,* GM RUIZ-PALACIOS,* J SIERRA-MADERO*

RESUMEN

La sífilis ocular es la infección bacteriana más común en pacientes con infección por VIH. Puede presentarse como vitritis unilateral en fases tempranas o bien como una panuveítis bilateral y neurosífilis. El diagnóstico se basa principalmente en pruebas serológicas, sin embargo éstas pueden ser negativas al inicio de la infección como se presenta en estos dos casos clínicos. Debido a que esta infección es de gran morbilidad ocular debemos tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con uveítis e infección por VIH.

Palabras clave: sífilis ocular, neurosífilis, VIH+, vitritis.

ABSTRACT

Ocular syphilis is the most common bacterial infection in the eye in HIV infected patients. It can present initially as a unilateral vitritis and in late stages as a bilateral panuveitis and neurosyphilis. Diagnosis is made based on two types of serological tests: treponemal and non-treponemal, however both types may be non reactive at the beginning of the disease as we demonstrate in two clinical cases presented here. We strongly recommend considering this diagnosis in HIV infected patients with uveitis.

Key words: ocular syphilis, neurosyphilis, HIV+, vitritis.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de sífilis en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es del 8.3% comparado con 0.77% en pacientes sin VIH. La sífilis es responsable del 0.8 al 2.4% de los casos de uveítis, sin embargo, la vitritis como única manifestación, es poco común. Puede ocurrir como un proceso aislado o acompañado de neurosífilis. Se presentan dos casos de sífilis ocular con VDRL y FTA-ABS séricos negativos al inicio; uno con panuveítis bilateral y neurosífilis (caso A), y otro con vitritis como única manifestación (caso B) en pacientes con SIDA.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso A: Masculino de 37 años de edad, homosexual, con antecedentes personales de infección por VIH des-

de junio de 1992, inició tratamiento antirretroviral en octubre de 1995 a base de zidovudina y zalcitabina, con mal apego al mismo por problemas económicos. Inició su padecimiento 3 meses previos con cefalea frontal, continua, acompañado de edema bipalpebral. Un mes después se agregó disminución progresiva de la agudeza visual bilateral. Al ingreso, en el examen oftalmológico la visión era de movimientos de manos a 15 cm, la tensión ocular de 2 mmHg en ambos ojos, atrofia de iris, cristalino transparente y vitritis +++++ que no permitió valorar el fondo de ojo. Examen neurológico y resto de la exploración física sin hallazgos relevantes. La ecografía ocular reveló múltiples condensaciones vítreas móviles, retina y nervio óptico sin alteraciones. La radiografía de tórax y TAC de cráneo fueron reportadas como normales. Por la sospecha de necrosis retiniana aguda, se inició terapia a base de aciclovir intravenoso a dosis de 10 mg/kg tres veces/día, agregándose además, pirimetamina a dosis de 100 mg/día combinado con clindamicina 600 mg intravenoso cada 6 horas. Los hemocultivos no desarrollaron microorganismos, ni en

* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

Recibido: 30 enero 2001. Aceptado: 30 mayo 2001.

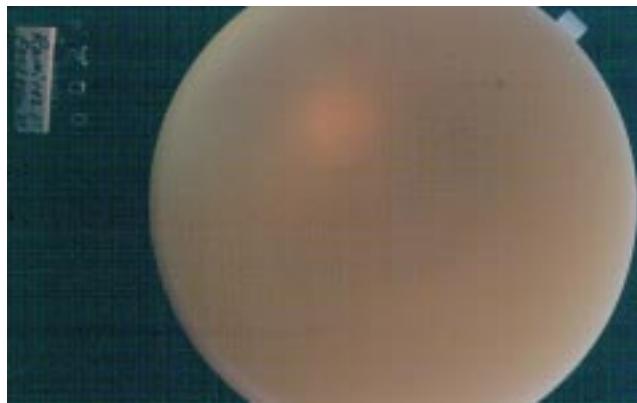


Figura 1. Ojo izquierdo con vitritis +++ y papilitis.

la biopsia de vítreo. En ésta había linfocitos ++, anticuerpos para herpes zoster, herpes simple, citomegalovirus y toxoplasma negativos. Al 10º día de terapia la visión en OD era de cuenta dedos a 30 cm y en OI de 2 m, destacando persistencia de vitritis +++ (figura 1). Al 14º día se reportó VDRL con títulos de 1:16 y FTA-ABS positivo, los cuales habían sido negativos tres meses antes. El estudio de LCR demostró glucosa de 40 mg/dL, proteínas 94 mg/dL y VDRL positivo con títulos de 1:256. Se inició terapia intravenosa con penicilina G a dosis de 4 millones de unidades cada 4 horas. Al quinto día de terapia para neurosífilis se evidenció franca mejoría en la agudeza visual a 20/200 y disminución de la vitritis a ++. Se realizó vitrectomía terapéutica y biopsia de ojo derecho; VDRL y FTA-ABS en vítreo fueron positivos a títulos de 1:16 y 1:4 respectivamente. El paciente fue egresado al cumplir 14 días de terapia para neurosífilis. Dos semanas después la agudeza visual en OD era de 20/200 y en OI de 20/100 y vitritis +. A las 6 semanas posterterapia el VDRL sérico fue positivo con títulos de 1:32 y FTA-ABS positivo, sin embargo, a las 12 semanas se tornó negativo el VDRL.

Caso B: Masculino de 32 años de edad, homosexual, con antecedentes personales de tabaquismo, alcoholismo y drogadicción con cocaína por 10 años hasta hace 2 años; con diagnóstico de infección por VIH en 1996, sin terapia antirretroviral. Inició su padecimiento 25 días previos con disminución progresiva de la agudeza visual en ojo derecho (mayor a nivel central) y puntos negros móviles (miodesopsias). Al ingreso la

capacidad visual del ojo derecho fue de 200/400, con células + en cámara anterior y vítreo, con papilitis y vasculitis venosa de retina. La fluorangiografía de retina mostró papilitis y vasculitis de pequeños vasos, bilateral. La TAC de cráneo fue reportada como normal. El estudio del LCR demostró leucocitos de 13, glucosa 53 mg/dL (glucemia 100 mg/dL) y proteínas 27 mg/dL; en las tinciones no se observaron microorganismos y los cultivos fueron reportados sin desarrollo. El VDRL y FTA-ABS en suero y en LCR fueron reportados negativos. Se inició tratamiento con penicilina G intravenosa a dosis de 4 millones de unidades cada 4 horas durante 10 días y posteriormente penicilina benzatínica a dosis de 2.4 millones de unidades intramuscular cada semana por 3 dosis, así como esteroides perioculares de depósito semanales por 4 dosis; además se inició esquema antirretroviral con delavirdina, zidovudina e indinavir. Al décimo día del tratamiento, nuevas pruebas serológicas demostraron VDRL negativo y FTA-ABS positivo. La evolución fue satisfactoria, a la tercera semana la capacidad visual del ojo derecho fue de 20/70, sin células en vítreo, y ojo izquierdo sin alteración. Serología realizada a la 6ta. semana después del inicio de los síntomas reportó VDRL 1:32 y FTA-ABS positivo (cuadro 1).

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La incidencia de sífilis en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana es del 8.3% comparado con el 0.77% en pacientes VIH negativos. Se reporta sífilis primaria en 13% y secundaria en 43% de los casos.¹

El VIH y el *Treponema pallidum* interaccionan de varias formas, ya que la presencia de sífilis implica un riesgo para infección por VIH, los exámenes de laboratorio pueden estar modificados con resultados falsos positivos o negativos, aquellos con sífilis primaria, secundaria o latente, tienen títulos mayores que en pacientes con sífilis tardía o neurosífilis y los pacientes VIH positivos tienen una disminución más lenta en los títulos de Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) y en los de reaginina rápida plasmática (RPR) comparados con los VIH negativos. Se han relacionado títulos menores de VDRL en pacientes con cuentas menores de CD₄.^{2,3}

El tratamiento recomendado para la sífilis puede ser

Cuadro 1. Evolución serológica y clínica en dos pacientes con sífilis ocular.

Caso	Tipo prueba	Serología (días)*		Capacidad visual	Evolución **
		Inicial	Seroconversión		
A	VDRL	Negativo (1)	ND	1:256 (104)	Mov. manos 20/100
	FTA-ABS	ND	ND	Positivo	V++++ V+
B	VDRL	Negativo (1)	ND	Negativo (10)	20/400 20/70
	FTA-ABS	ND	ND	Positivo ND	V+ SV

* En relación al inicio de los síntomas, ** Dos semanas posterapia para neurosífilis, ND: no disponible, V: vitritis, Mov: movimiento.

menos efectivo en estos pacientes, ya que probablemente los cambios inmunológicos condicionan la aparición acelerada de lesiones secundarias y/o retardo en la curación de las lesiones primarias.^{4,5}

La sífilis ocular es la infección intraocular bacteriana más común en pacientes con VIH, afecta de 1 al 2%. En la mayoría está comprometida, la retina y el nervio óptico. La panuveítis es la presentación más frecuente (70-80%), seguido de queratitis intersticial (16%), y escleritis en 4% de los casos. En el segmento posterior la ciorretinitis difusa (45%), vitritis (36%), vasculitis retiniana (18%) y papilitis en 9% de los casos. Otras manifestaciones reportadas son: neuritis óptica retrobulbar, oclusión de la vena central de la retina y desprendimiento de retina.⁶⁻⁸ La presencia de vitritis como manifestación inicial única es muy rara en ausencia de otros hallazgos en segmentos posteriores o sin datos de inflamación importante del segmento anterior. Kuo y cols. reportaron 3 casos donde el hallazgo de vitritis fue la manifestación predominante de la sífilis ocular en pacientes con infección por VIH.⁷

La inflamación del segmento posterior, se caracteriza por vitritis moderada a severa y flebitis retiniana. La retinitis se desarrolla típicamente como resultado de espiroquetemia diseminada y se puede presentar de dos formas: con áreas blanco-amarillentas de retinitis necrótica localizada fuera de las arcadas vasculares retinianas, o como áreas anulares gris-blanquecinas de retinitis profunda a nivel del epitelio pigmentario retiniano, que usualmente involucra la retina posterior contiguo a las arcadas vasculares. La reacción infla-

matoria del segmento anterior y del vítreo es mucho más marcada en la forma necrótica que en la anular profunda.^{9,10}

Los síntomas incluyen visión borrosa, puntos luminosos y ojo rojo. Pueden ocurrir anormalidades en el nervio, motor ocular común y motor ocular externo. La agudeza visual puede variar de 20/20 a 20/100 (20%), y de 20/200 o menos en el 47% de los casos. Dos tercios de los pacientes tienen evidencia de neurosífilis.^{8,9,11,12}

El VDRL sérico es positivo en el 68% de los pacientes con sífilis ocular, con títulos que varían desde 1:1 hasta 1:512. Su especificidad debe de tomarse con cautela en VIH, ya que se han reportado falsos positivos en 1.7% de los pacientes con títulos que varían de 1:8 a 1:64. En pacientes con historia de sífilis adecuadamente tratada, este examen indicará enfermedad activa, siendo difícil establecer cuándo existe reinfección o reactivación. El examen de inmunofluorescencia en campo oscuro o Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption test (FTA-ABS) sérico es positivo en todos los pacientes. Se considera que el VDRL tiene una sensibilidad del 65% y el FTA-ABS del 98% en suero.^{2,4,13}

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es importante tanto para el diagnóstico como para evaluar la eficacia del tratamiento. El LCR puede ser anormal hasta en el 20% de los casos con sífilis primaria, 70% de sífilis secundaria y 30% en sífilis latente; generalmente presenta pleocitos mononuclear (10 a 400 células) y elevación de proteínas. El diagnóstico de neurosífilis puede realizarse en base a las pruebas serológicas.

cas, anomalías del LCR con o sin manifestaciones clínicas.^{1,7,13,14}

En LCR el VDRL tiene alta especificidad, por lo que se considera la prueba estándar de referencia para el diagnóstico de esta enfermedad. Cuando es positivo es diagnóstico de neurosífilis. Sin embargo, esta prueba es positiva sólo en 80% de los casos de neurosífilis; por lo que un VDRL negativo existiendo alta sospecha de la enfermedad no excluye el diagnóstico. En estos casos se recomienda la determinación de FTA-ABS en LCR; aunque esta prueba no se realiza de rutina, tiene gran importancia clínica como valor predictivo contra la evidencia de neurosífilis cuando es negativo.^{1,8,13,16}

Cuando la sintomatología es compatible con sífilis primaria o secundaria y cuando el FTA-ABS y VDRL en suero son negativos, se debe considerar el fenómeno prozona (lectura negativa porque la muestra no se encontraba a dilución suficiente, y las concentraciones de antígeno no permitieron la detección de complejos antígeno-anticuerpo).^{3,4}

El diagnóstico diferencial incluye: toxoplasmosis, tuberculosis, sarcoidosis, leucemias y necrosis retiniana aguda.⁷

Si existe alta sospecha clínica de la enfermedad, se deberá iniciar tratamiento con seguimiento serológico estrecho, para detectar la seroconversión. Los índices de seroconversión son del 7% en pacientes con VIH asintomático y del 38% en pacientes con SIDA. El tratamiento indicado actualmente es penicilina G 18 a 24 millones de unidades al día por 10 a 14 días, y algunos autores recomiendan posteriormente penicilina benzatínica, 2.4 millones de unidades por semana durante 3 semanas, independiente del estado inmunológico. El asociar probenecid puede aumentar los niveles de penicilina en suero y en LCR de un 60 a 200%, sin embargo una gran proporción de pacientes pueden presentar interacción medicamentosa y reacción alérgica. En algunos estudios se ha utilizado ceftriaxona, alcanzando adecuados niveles en LCR, aunque en los que se ha utilizado 1 a 3 g/día por 10 días ha habido más recaídas.^{6,7,15,16}

El 29% de los pacientes presentarán recaída después del tratamiento con penicilina cristalina, y disminuye al 10% si se asocia penicilina benzatínica. Hay pacientes que presentan múltiples recaídas a pesar del

tratamiento y se correlaciona con la presencia de sífilis secundaria y VDRL persistentemente positivo en LCR. Malone y cols., reportaron menor recuento de células CD₄ en aquellos pacientes con recaída (menos de 400 cel/mm³), comparados con aquellos que no la presentaron (más de 500 cel/mm³), lo que sugiere una asociación entre estos dos factores.^{1,4}

El seguimiento serológico se deberá realizar al mes, 2, 3, 6, 9 y 12 meses para evaluar la disminución de los títulos, se espera que disminuyan en por lo menos 4 veces durante un periodo de 3 a 6 meses. El examen del LCR se deberá realizar con intervalos de 6 meses durante 2 años o hasta que los parámetros sean normales. Si no hay disminución de los títulos séricos a los 6 meses y/o si el recuento celular en LCR no ha descendido se sugiere repetir el tratamiento.^{3,4,7,16}

DISCUSIÓN

La sífilis ocular está asociada con la diseminación hematogena de la espiroqueta; esto sugiere fuertemente compromiso del sistema nervioso central y puede ser considerada como sinónimo de neurosífilis.¹⁷ En los pacientes con infección por VIH, la sífilis es más agresiva y se vuelve rápidamente progresiva. Los pacientes de los casos en discusión recientemente habían presentado estudios serológicos negativos, considerándose por lo tanto ausencia de actividad sistémica de la enfermedad. La sífilis es una causa común de uveítis en los pacientes infectados con VIH y en algunos pacientes la vitritis sifilitica puede ser la manifestación inicial de infección por VIH. Se ha mencionado un caso de sífilis secundaria seronegativa en un paciente con infección por VIH;^{8,18} la rareza de este fenómeno apoya la teoría que una serología negativa al inicio no descarta la posibilidad de sífilis ocular. Se piensa que estos hallazgos pudieran ser mediados por fenómeno prozona, y que los títulos iniciales no alcanzaron diluciones suficientes para volverse positivas. En estos casos se demuestra cómo dos pacientes con infección por VIH presentaron sífilis ocular con serologías negativas al inicio y que seroconvirtieron en corto tiempo.

CONCLUSIONES

1. En pacientes con infección por VIH la sífilis es una causa importante de panuveítis cuyo recono-

- cimiento es fundamental en virtud de la posibilidad de tratamiento específico.
2. La presencia de sífilis ocular indica neurosífilis y su tratamiento debe de ser con penicilina intravénosa a dosis altas.
 3. Aunque raro, suele ocurrir sífilis ocular con serología negativa al inicio de la sintomatología y seroconversión en corto tiempo.

REFERENCIAS

1. Malone J, Wallace M, Hendrick B, et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med* 1995;99:55-63.
2. Haas J, Bolan G, Larsen S, Clement M, Bacchetti P, Moss A. Sensitivity or treponemal tests for detection prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1990;162:862-6.
3. Yinnon A, Coury-Doninger P, Polito R, Reichman R. Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. *Arch Intern Med* 1996;156:321-5.
4. Hutchinson C, Hook E, Sheperd M, Verley J, Rompalo A. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1994;121:94-99.
5. Musher D, Hamill R, Baughn R. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990;113:872-81.
6. Cunningham E, Margolis T. Ocular manifestations of HIV infection. *N Engl J Med* 1998;339;236-44.
7. Kuo I, Kapusta M, Rao N. Vitritis as the primary manifestation of ocular syphilis in patients with HIV infection. *Am J Ophthalmology* 1998;125:306-311.
8. Becerra L, Ksiazek S, Sabino P, et al. Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Ophthalmology* 1989;96:1727-30.
9. McLeish W, Pulido J, Holland S, Culbertson W, Winward K. The ocular manifestations of syphilis in the human immunodeficiency virus type-1 infected host. *Ophthalmology* 1990;97:196-203.
10. Rodríguez A, Stephe F. Infecciones oculares en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia humana. *Enf Inf y Microbiol* 1994;14:407-15.
11. Shalaby I, Dunn J, Jabs D. Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus infected patients. *Arch Ophthalmol* 1997;115:469-73.
12. Passo M, Rosenbaum J. Ocular syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 1988;106:1-6.
13. Tamesis R, Foster S. Ocular syphilis. *Ophthalmology* 1990; 97:1281-7.
14. Hook E, Marra C. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;326:1060-9.
15. Muscher D. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. *J Infect Dis* 1991;163:1201-6.
16. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 1998;47:28-45.
17. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME, Bayne L, Simon RP, Bolan G. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis* 1998;177:931-1229.
18. Hicks CB, Benson PM, Lupton GP, Tramont EC. Seronegative secondary syphilis in a patient infected with human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarcoma. *Ann Int Med* 1987;107:492-494