

NEUROSSÍFILIS E SIDA

M.J. QUARESMA, E. VALADAS, J.J. FERREIRA
 Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

A sífilis nos doentes com infecção por VIH reveste-se de particularidades clinicamente relevantes e perturbadoras: é mais frequente e progride mais rapidamente para formas tardias, nomeadamente neurosífilis; esta progressão é possível mesmo após a terapêutica clássica das formas precoces; o diagnóstico da neurosífilis é complexo, não sendo regularmente fiáveis os valores da serologia; a terapêutica deve ser feita por via endovenosa, com doses elevadas de penicilina e por tempo prolongado. Os autores apresentam um caso clínico que exemplifica os aspectos atrás referidos.

SUMMARY

Neurosyphilis and AIDS

Syphilis in HIV-infected patients reveals some particular aspects which are clinically relevant and disturbing: it is more frequent and develops more quickly to late stages, namely neurosyphilis; this progression may happen even if classic therapy in the early stages has been undertaken; the diagnosis of neurosyphilis is rather complex, the serological tests being of no definite credit; high doses of intravenous penicillin should be administered for a long period. We report a case that exemplifies the aspects described above.

INTRODUÇÃO

A sífilis e a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) são doenças conotadas com períodos históricos distintos, mas que aparecem no tempo presente inter-relacionadas e com uma evidente associação epidemiológica¹⁻³. Com a era da penicilina, a sífilis perdeu protagonismo mas, desde 1987⁴⁻⁶, a coincidir com a expansão de casos de SIDA, a incidência de novos casos de sífilis tem aumentado de forma significativa¹. De uma forma geral, este aumento acompanhou o de outras doenças de transmissão sexual, à semelhança do que sucedeu com outro tipo de infecções, tal como a tuberculose.

A sífilis é uma doença conhecida desde há longa data, com uma história natural classicamente descrita. Verifica-se, no entanto, uma alteração da sua apresentação clínica^{1,5-10} e laboratorial^{1,8} nos doentes que, em associação, estão infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). É consensual que, nestes casos, existe uma alteração do quadro clínico da sífilis, principalmente no referente ao envolvimento do sistema nervoso central (SNC)^{1,3}, sendo menos evidente nos restantes quadros clínicos. Esta alteração do quadro neurológico traduz-se numa maior probabilidade de evolução para neurosífilis^{1,6,9} e num menor intervalo de tempo entre os quadros de sífilis primária e secundária e o aparecimento

de neurosífilis^{1,9}. São ainda diferentes as formas clínicas de neurosífilis mais frequentemente encontradas, como sejam a neurosífilis assintomática, meningovascular e meningite sífilítica aguda^{6,9}.

Para justificar a interacção destas duas infecções, têm sido propostas várias hipóteses fisiopatológicas: 1) as lesões mucosas sífilíticas funcionariam como zonas de fácil acesso para o VIH2; 2) o défice imunitário produzido pela infecção pelo VIH diminuiria a resistência do hospedeiro à infecção por *T. pallidum*²; 3) do mesmo modo, este compromisso imunitário, ao diminuir as defesas do organismo para a sífilis, facilitaria a sua evolução (alterando o quadro clínico) com uma mais rápida progressão para neurosífilis^{1,7,9}; 4) é ainda sugerido que nas fases iniciais da infecção sífilítica seja gerada uma imunossupressão transitória (dados experimentais), que poderia actuar de forma semelhante à anterior, nos mecanismos de defesa contra a infecção por VIH^{1,9}; 5) alguns autores sugerem ainda que ambos os agentes induzem um processo inflamatório meníngeo, permitindo ao outro agente penetrar mais facilmente no SNC⁹.

Os critérios de diagnóstico de neurosífilis também se encontram alterados nestes doentes, tendo surgido novas dificuldades. Assim, perante a infecção simultânea pelo *Treponema* e VIH, a clínica, a serologia e a relação entre ambas apresentam um comportamento errático, podendo

mesmo verificar-se, nestes casos, que um VDRL não reactivo no liquor não exclua o diagnóstico de neurosífilis^{1,6,7,10,11}.

Também nestes casos é reduzida a segurança do tratamento da sífilis primária e secundária com as doses convencionais de penicilina benzatínica, uma vez que é cada vez maior o número de falências terapêuticas referenciadas.^{1,2,5-8,11-13}

Estamos assim perante uma doença clássica que pode assumir um novo quadro clínico, novos critérios de diagnóstico e uma nova abordagem terapêutica, quando presente em doentes infectados pelo VIH. O caso clínico que apresentamos é um exemplo elucidativo das alterações clínicas e laboratoriais resultantes desta coinfeção.

CASO CLÍNICO

M.M.R.G., sexo masculino, de 36 anos de idade, raça caucasiana, técnico de computadores, foi internado em 20 de Abril de 1993 no Serviço de Doenças Infecciosas (SDI) do Hospital de Santa Maria (HSM) para esclarecimento de uma síndrome febril prolongada, com cefaleias intensas e tonturas.

O doente era seguido na Consulta de Imunossupressão do SDI do HSM, desde Setembro de 1991, por infecção por VIH 1 conhecida desde Abril do mesmo ano. Iniciou terapêutica anti-retrovírica, com zidovudina (AZT), em Dezembro de 1991. Apesar de assintomático até Setembro de 1992, esta terapêutica foi suspensa por baixa significativa dos CD4 e manutenção da positividade do antígeno p24, bem como pelo aparecimento de anemia. Nesta altura foi-lhe diagnosticado o primeiro episódio de candidose oral. Em Outubro de 1992, por apresentar lesões cutâneas eritematodulares e serologia compatível com sífilis em actividade (*Quadro 1*), foi-lhe diagnosticada sífilis secundária e foi medicado com penicilina benzatínica (2 x 2.400.000 U), com remissão total do quadro cutâneo. Entretanto, a terapêutica antiretrovírica passara a ser feita com dideoxicitidina (ddC), que o doente cumpriu durante 4 meses, com períodos de interrupção por efeitos acessórios (diagnóstico clínico e electromiográfico de polineuropatia sensitiva), tendo retomado a terapêutica com zidovudina (AZT). Em Março de 1993, teve novo episódio de candidose oral e foi-lhe observada uma lesão violácea no palato, compatível com

sarcoma de Kaposi. Nesta altura era já evidente perda ponderal progressiva.

No princípio de Abril de 1993 começou com queixas de cefaleias intensas, predominantemente hemicraneanas esquerdas, não pulsáteis, com uma duração de 15 - 30 minutos, sem aparente factor desencadeante e que remitiavam espontaneamente. Referia, igualmente, tonturas e febre, que não ultrapassava os 38 °C. A observação nada apresentava de diferente em relação ao já conhecido. Foi efectuada uma punção lombar que revelou alterações citoquímicas do líquido cefalorraquidiano (LCR) não esclarecedoras quanto ao diagnóstico (*Quadro 2*) e a tomografia axial computadorizada (TAC) cranioencefálica, com contraste iodado, não mostrou alterações que justificassem o quadro clínico. Nesta altura o doente foi internado para esclarecimento da situação.

Nos antecedentes recuados, havia a salientar um episódio de sífilis primária aos 20 anos de idade, pouco tempo após o início de práticas homossexuais, medicado com 2.400.000 U de penicilina benzatínica (a manutenção e o tipo da sua actividade sexual pressupõem a reinfeção posterior). De salientar ainda a ocorrência de infecções típicas da infância (sarampo, rubéola, varicela e parotidite epidémica) após os 20 anos de idade que evoluíram, no entanto, sem complicações.

À data do internamento o doente encontrava-se vigíl, lúcido, colaborante e com um razoável estado geral; apresentava-se sub-febril (*Quadro 3*), normotenso, com pulsos amplos, rítmicos e regulares, e eupneico; as mucosas apresentavam-se coradas e hidratadas, havia a presença de lesão compatível com sarcoma de Kaposi no palato e lesões de candidose oral; a auscultação cardíaca e pulmonar não revelava alterações, não apresentava hepatomegália, esplenomegália ou outras massas à palpação abdominal; no exame neurológico apresentava semiologia compatível com polirradiculoneuropatia; a observação oftalmológica revelou pupilas isocóricas, muito lentamente reactivas e ainda lesões de nevríte óptica bilateral; o restante exame objectivo não mostrava alterações significativas.

Análiticamente apresentava um valor de hemoglobina de 12,3 g/dl, com velocidade de sedimentação de 58 mm (1º hora), leucograma sem alterações, encontrando-se os restantes valores analíticos, nomeadamente os relativos às funções renal e hepática, dentro dos parâmetros de normalidade.

Quadro 1 – Evolução analítico após diagnóstico de infecção por VIH

	6.08.91 Diagnóstico infecção VIH	26.11.91 Início AZT	3.09.92 Sífilis secundária	4.11.92 Início ddC	25.11.92	11.02.93
Linfócitos /ul	1400	2000				
CD4 /ul	588	200		57		
CD8 /ul	546	1210		791		
CD4/CD8	1,07	0,17		0,07		
P 24 Ag		positivo		positivo		
VDRL		neg	reactivo		reactivo	reactivo
Tit reaginas			128dils		32dils	
TPHA		neg	1/1280		1/1280	1 /80

Quadro 2 – Evolução da serologia para a sífilis e alterações do LCR

	5.04.93 Início cefaleias	14.04.93	Início terap. penicilina			Fim terap. penicilina			2.06.93	9.06.93	18.06.93	29.06.93
			30.04.93	3.05.93	12.05.93	18.05.93	24.05.93	26.05.93				
			Internamento Hospitalar									
SANGUE												
VDRL			reactivo			reactivo			reactivo	reactivo	reactivo	reactivo
Tit reaginas			16 dils			32 dils			64 dils	64 dils	8 dils	16 dils
TPHA	1/1280		1/320			1/320			1/1280	1/320	1/320	1/1280
LIQUOR												
aspecto		límpido	límpido	límpido		límpido		límpido	límpido	límpido	límpido	límpido
cor		incolor	incolor	incolor		incolor		incolor	incolor	incolor	incolor	incolor
Pandy		uma cruz	neg	uma cruz		uma cruz		uma cruz	uma cruz	uma cruz	±	±
glicose mmol/l [2.8-4.7]		1,9	1,3	1,8		1,8		2		2,3		2,3
proteínas g/l [0.2-0.45]		0,83	0,78	1,3		0,97		1		0,65		0,73
células/ul		14 linfó- citos	45 pred. linfócitos	7 s/ pre- domínio		10 pred. linfócitos		3 linfó- citos		0,8 linfó- citos		0,8 linfó- citos
VDRL			neg	neg						neg		neg
TPHA										neg		neg

O estudo serológico revelou VDRL sérico reactivo (16 dils) e TPHA sérico de 1/1280.

A investigação bacteriológica e micológica (incluindo exames serológicos), efectuada no sangue e no LCR, foi persistentemente negativa.

Nos restantes exames complementares realizados não foram evidenciadas quaisquer alterações significativas, nomeadamente na radiografia do tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, ecografia abdominal, bem como na já referida TAC cranioencefálica.

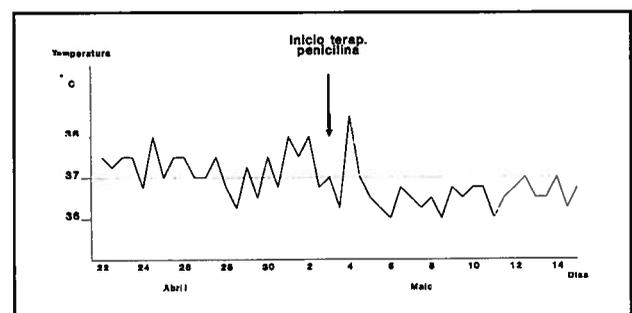
O doente manteve as mesmas queixas e as várias punções lombares, efectuadas para controlo e investigação, revelaram persistência das alterações citoquímicas (Quadro 2).

Perante o quadro clínico descrito, num doente com serologia compatível com sífilis em actividade e antecedentes de sífilis secundária 7 meses antes do presente internamento, embora os títulos de VDRL e TPHA no líquido se tivessem mantido negativos, foi colocada a hipótese diagnóstica de neurosífilis e decidido iniciar terapêutica com penicilina G aquosa, 16 milhões U diárias, endovenosa.

Na tentativa de obter confirmação imagiológica da patologia suspeitada, foi realizada uma ressonância magnética (RM) cranioencefálica, já utilizada com sucesso por outros autores¹⁴, que evidenciou uma imagem nodular frontal direita, de localização extra-parenquimatosa, com hiperintensidade focal após gadolínio, sem efeito de massa e com um diâmetro inferior a 1 cm (em qualquer das suas direcções), imagem esta que enquadrada no restante quadro clínico-laboratorial pode ser interpretada como uma goma sífilítica (Figs. 1, 2 e 3).

Após o início da terapêutica, assistiu-se gradualmente à melhoria do quadro clínico, com remissão total da febre ao 4º dia de tratamento (Quadro 3), remissão gradual das queixas de cefaleias e tonturas, e melhoria do estado geral. Laboratorialmente, o exame do líquido evoluiu no sentido do desaparecimento da pleocitose e da melhoria progressiva, embora lenta, dos valores da gli-

Quadro 3 – Curva febril



corráquia e da proteinorráquia. Os títulos de VDRL e TPHA no líquido mantiveram-se negativos, e os marcadores séricos da sífilis apresentaram um comportamento errático face à terapêutica instituída (Quadro 2).

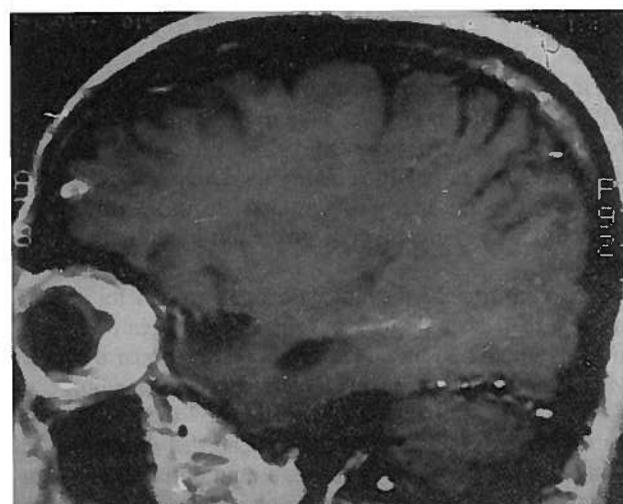
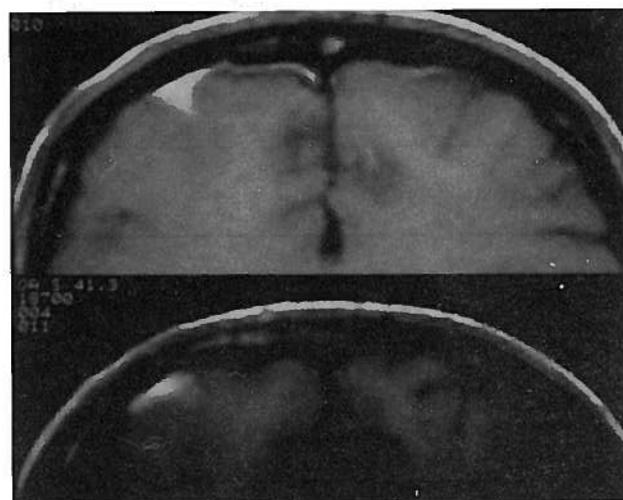
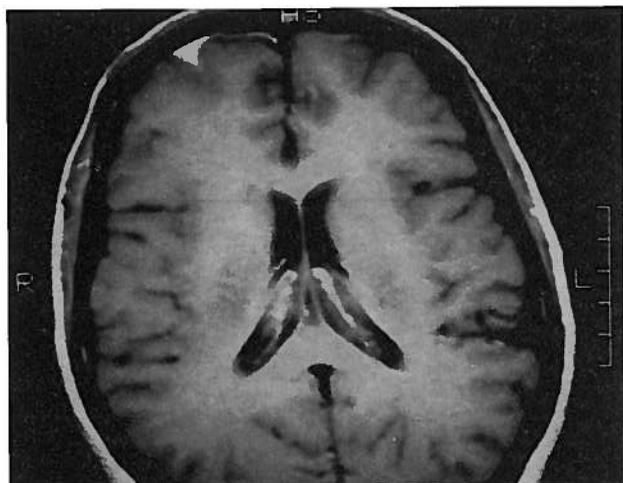
O doente cumpriu três semanas de terapêutica com penicilina, de acordo com o protocolo inicialmente estabelecido.

Para confirmação histológica do diagnóstico foi programada a realização de uma biópsia estereotáxica do nódulo frontal, a qual não foi concretizada por continuar a não ser visualizado o nódulo, na TAC efectuada para esse fim.

Uma RM cranioencefálica, realizada 7 dias após o fim da terapêutica, evidenciou diminuição das dimensões da imagem anteriormente descrita, e uma outra RM realizada ao fim de 35 dias comprovou o seu quase total desaparecimento (Figs. 4 e 5).

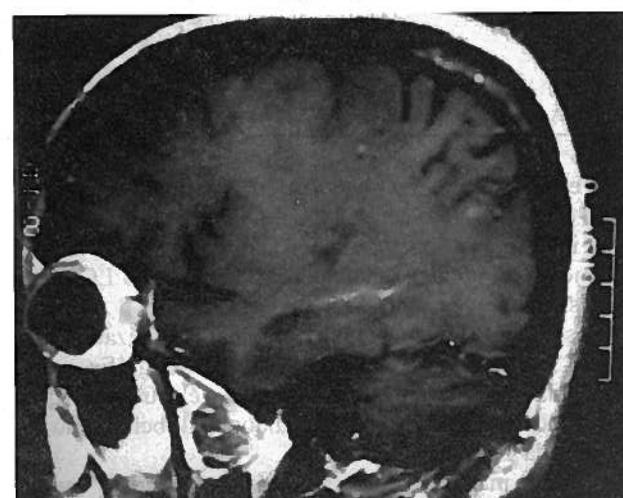
DISCUSSÃO

Pensamos que o caso apresentado é paradigmático das dificuldades diagnósticas e das implicações terapêuticas impostas pela associação da infecção pelo VIH e *T. pallidum*. Assim, para além da associação epidemiológica



Figs. 1, 2 e 3 - RMN cranioencefálica (pós gadolínio): visualização de imagem nodular frontal direita, com localização extra-parenquimatosa, impregnada acentuadamente pelo contraste paramagnético.

verificaram-se: falência da terapêutica convencional da sífilis secundária (que fora efectuada já com dose dupla da habitual); alteração da história natural da sífilis, com



Figs. 4 e 5 - RMN cranioencefálica (pós gadolínio): desaparecimento quase total da imagem frontal direita.

evolução mais rápida para neurosífilis (sete meses); dificuldade na confirmação deste último diagnóstico dado o VDRL ser negativo no líquor e a ausência de correlação constante entre a clínica e os testes serológicos para a sífilis; diagnóstico diferencial complexo, com a necessária exclusão de outras patologias possíveis, dentro do contexto clínico, e compatíveis com o envolvimento do SNC.

Neste doente, a hipótese diagnóstica baseou-se em duas vertentes. Uma, pela inclusão dos elementos compatíveis com o diagnóstico de neurosífilis: contexto clínico da associação das duas infecções; sífilis secundária num passado recente e submetida a terapêutica provavelmente insuficiente; sintomas e sinais verificados no episódio actual; serologia compatível com sífilis em actividade; alterações citoquímicas sugestivas no LCR; por último, a visualização por RM de uma imagem compatível com uma goma sífilítica, o que reforçou substancialmente a hipótese diagnóstica já colocada. A outra vertente passou pela exclusão das patologias que mais frequentemente ocorrem num doente infectado pelo VIH, com envolvimento do SNC (nomeadamente toxoplasmo-

se, tuberculose, infecções fúngicas, linfoma, leucoencefalopatia). Esta exclusão efectuou-se através da realização de exames bacteriológicos e micológicos do LCR, bem como exames seriados de TAC e RM.

A convicção diagnóstica consolidou-se com a resposta à penicilina, única terapêutica efectuada, realizada em doses elevadas e por via endovenosa, como é sugerido pela experiência já obtida em casos semelhantes^{1-3,6,9-11}. Essa resposta processou-se de uma forma e num intervalo de tempo que parecem tornar inequívoca a relação causa-efeito. Houve progressiva melhoria clínica, acompanhada de melhoria das alterações do LCR, e do ponto de vista imagiológico constatou-se o desaparecimento da imagem nodular observada inicialmente na RM. Tal como está referenciado na literatura, os títulos de VDRL e TPHA não tiveram uma evolução estável, mantendo-se oscilantes.

Não houve evolução, no decurso da terapêutica, da nevríte óptica bilateral, pelo que não se pode confirmar, em absoluto, a sua relação com a neurosífilis.

Não existem, neste momento, indicadores absolutos quanto à melhor terapêutica das formas precoces de sífilis em doentes infectados por VIH, de modo a garantir a cura e a impedir a progressão para neurosífilis. De qualquer forma, parece não haver dúvida de que esta última deverá ser tratada por via endovenosa, com doses elevadas e por tempo prolongado (12-24 milhões U/dia, 2-3 semanas).

Dadas as dificuldades diagnósticas por vezes existentes e a gravidade da situação, é admissível o tratamento empírico se for grande a suspeita clínica de neurosífilis².

Sendo o *T. pallidum* muito sensível a baixas concentrações de penicilina e sendo esta bactericida, verifica-se, nestes doentes, um comportamento anómalo na resposta da infecção à terapêutica. Assim sendo, a vigilância da actividade da sífilis deve manter-se para além do final do tratamento, admitindo-se a possibilidade de recurso a novos ciclos terapêuticos, sempre que clinicamente justificados.

Como conclusão, sugere-se a investigação da presença de sífilis em todos os doentes com infecção por VIH e, se confirmada, deve encarar-se a realização de punção lom-

bar, independentemente da duração do quadro de sífilis ou da existência de sintomas neurológicos. Do mesmo modo, em todos os doentes com sífilis deve ser investigada a infecção por VIH. A neurosífilis deve ainda entrar no diagnóstico diferencial de quadros psiquiátricos, neurológicos e oftalmológicos, em doentes VIH positivos.

BIBLIOGRAFIA

- MUSHER D M, HAMILL R J, BAUGHN R E: Effect of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection on the course of syphilis and on response to treatment. *Ann Intern Med* 1990; 113: 872-881
- JOHNSON P D R, GRAVES S R, STEWART L, WARREN R, DWYER B, LUCAS C R: Specific syphilis serologic tests may become negative in HIV infection. *AIDS* 1991; 5: 419-423
- KATZ D A, BERGER J R: Neurosyphilis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Neurol* 1989; 46: 895-8
- TELZAK E E, GREENBERG M S Z, HARRISON J, STONEBURNER R L, SCHULTZ S: Syphilis treatment response in HIV-infected individuals. *AIDS* 1991; 5: 591-5
- LUKEHART S A, HOOK III E W, BAKER-ZANDER SA, COLLIER A C, CRITCHLOW C W, HANDSFIELD H H: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988; 109: 855-862
- MUSHER D M: Syphilis, Neurosyphilis, Penicillin, and AIDS. *J Infect Dis* 1991; 163: 1201-1206
- HOLTOM P D, LARSEN R A, LEAL M E, LEEDOM J M: Prevalence of neurosyphilis in human immunodeficiency virus - infected patients with latent syphilis. *Am J Med* 1992; 93: 9-12
- HAAS J S, BOLAN G, LARSEN S A, CLEMENT M J, BACCHETTI P, MOSS A R: Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1990; 162: 862-6
- JOHNS D R, TIERNEY M, FELSENSTEIN D: Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 316: 1569-1572
- CARMO G, ABREU J, XAVIER R, LOBO O: Abcès cérébelleux d'étiologie syphilitique chez un patient séropositif pour le VIH-1. *Méd Mal Infect* 1993; spécial: 444-7
- MUSHER D M: How much penicillin cures early syphilis? *Ann Intern Med* 1988; 109: 849-851
- BERRY C D, HOOTON T M, COLLIER A C, LUKEHART S A: Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med* 1987; 316: 1587-9
- REED W: Syphilis in the AIDS Era. *N Engl J Med* 1987; 316: 1600-1
- TIEN R D, GEAN-MARTON A D, MARK A S: Neurosyphilis in HIV carriers: MR findings in six patients. *Am J Roentgenol* 1992; 158 (6): 1325-8