

PRESENTACIÓN DE CASO

Neurosífilis meningovascular con trombosis de la arteria basilar

Jorge Andrés Jiménez¹, Lady Diana Ladino¹, Carlos Santiago Uribe^{2,3,4} Alejandro Guerra⁴,
Juan Diego Ciro⁴, Olga Elena Hernández⁴, Jorge Andrés Ochoa⁵

¹ Departamento de Neurología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Departamento de Neurología, Hospital San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia

³ Sección de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁴ Unidad de Cuidado Intensivo, Instituto Neurológico de Antioquia, Medellín, Colombia

⁵ Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Trabajo realizado en el Instituto Neurológico de Antioquia

Se presenta el caso clínico de un paciente de 54 años, negativo para VIH, con enfermedad cerebrovascular por trombosis de la arteria basilar, secundaria a neurosífilis meningovascular.

La neurosífilis es el compromiso del sistema nervioso central por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* en cualquier estadio de la entidad e incluye 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. La recomendación actual es el tratamiento con 4 millones de unidades de penicilina cristalina cada 4 horas por 14 días.

Palabras clave: neurosífilis, trombosis, arteria basilar, espectroscopía de resonancia magnética, penicilinas.

Meningovascular neurosyphilis with basilar artery thrombosis, a case report and literature review

Herein a case is described of a 54-years old patient, HIV negative, with cerebro-vascular disease by basilar artery thrombosis secondary to meningovascular neurosyphilis. Neurosyphilis is the impairment at any stage of the central nervous system by *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* and includes asymptomatic and symptomatic forms of infection. The presentation can take many forms, depending on the location and extent of tissue damage. The currently recommended treatment is crystalline penicillin, 4 million units every 4 hours for 14 days.

Keywords: Meningovascular neurosyphilis, basilar artery thrombosis, MRI, penicillin

Contribución de los autores:

Jorge Andrés Ochoa, Alejandro Guerra, Juan Diego Ciro, Olga Elena Hernández, Carlos Santiago Uribe y Jorge Andrés Jiménez participaron en el diagnóstico y tratamiento del paciente en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Neurológico de Antioquia, y en la revisión del artículo.

Jorge Andrés Jiménez, Lady Diana Ladino y Carlos Santiago Uribe se encargaron de la revisión de la literatura científica y la redacción del artículo.

La sífilis sigue siendo una enfermedad frecuente en nuestro medio. En 1999, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia mundial era de 12 millones de casos, 3 de ellos en Latinoamérica y África (1,2). No obstante, dado el advenimiento de técnicas de diagnóstico confiables y el tratamiento efectivo con penicilinas, sus manifestaciones terciarias neurológicas han cambiado; la parálisis general progresiva y la tabes dorsal son poco frecuentes hoy en día (3,4) y, por

el contrario, las manifestaciones neuropsiquiátricas se vienen presentando más a menudo (5).

Se presenta un caso de sífilis meningovascular con estenosis de la arteria basilar demostrada por resonancia magnética y arteriografía, tratada con trombólisis y con resultados hemodinámicos satisfactorios. Es interesante por la escasa frecuencia del compromiso en la circulación posterior. Se hace una revisión de las principales manifestaciones de la sífilis meningovascular y de su tratamiento actual.

Presentación del caso

Se trata de un paciente de 54 años, de sexo masculino, con antecedentes de hipertensión arterial desde dos años antes, sin manejo

Correspondencia:

Jorge Andrés Jiménez, Carrera 68 N° Circular 5-44, apartamento 601, Medellín, Colombia

Teléfonos: (572) 260-3186 y (310) 398-1843

jorge.neurologia@gmail.com

Recibido: 13/06/11; aceptado:26/10/11

farmacológico, y alcoholismo, que presentó un cuadro clínico de inicio súbito de sensación de mareo; cuatro horas después presentó disartria y hemiparesia izquierda.

Consultó al servicio de urgencias donde se le encontró presión arterial de 120/70 mm Hg y frecuencia cardíaca de 100 por minuto; el resto del examen físico general fue normal. Estaba alerta, orientado en persona, tiempo y espacio, con disartria, sin alteraciones en la esfera mental, sin signos meníngeos; no se encontraron alteraciones en el cráneo ni en la columna vertebral; había isocoria de 2 mm de diámetro, pupila de Argyll Robertson, parálisis facial izquierda, con escasa elevación del velo del paladar y trastornos dinámicos de la deglución, sin otras alteraciones en los nervios craneales.

Presentaba hemiparesia izquierda, con disminución de la fuerza en el miembro superior (3/5) y en el inferior (4/5), con hiperreflexia generalizada simétrica, con respuesta plantar izquierda neutra y de flexión contralateral; además, se encontró temblor de acción y postural en la mano derecha, sin alteración de la sensibilidad.

Se practicó una tomografía computadorizada (TC) de cráneo en la que se observaba una lesión hipodensa, lacunar, en la cápsula interna. Ese mismo día se practicó una resonancia magnética (RM) cerebral en la que se apreciaba un infarto pónico extenso, con estenosis crítica de la arteria basilar y trombosis de la arteria vertebral izquierda (figura 1), sin lesiones en la circulación anterior.

Se sometió a tratamiento endovascular en el que se encontró estenosis completa del tercio inferior de la arteria basilar, sin flujo distal, y se colocó un *stent* sin complicaciones, quedando con una estenosis residual de 24 %.

Durante la hospitalización se hicieron estudios para accidente cerebrovascular y se encontró que el paciente era negativo para VIH, el VDRL en suero fue positivo (1:256) con FTA-ABS, por lo cual se practicó una punción lumbar para descartar compromiso del sistema nervioso central. Se encontró pleocitosis de 65 leucocitos por mm^3 con 10 % de polimorfonucleares y 90 % de mononucleares, glucosa de 71 mg/dl, proteínas de 33 mg/dl y un VDRL reactivo (1:2).

Con estos hallazgos se confirmó el diagnóstico de neurosífilis y se inició tratamiento con 24 millones de unidades de penicilina cristalina al día durante 21 días. Durante su estadía en la



Figura 1. (A) Resonancia magnética en secuencia de difusión en la que se observa infarto pónico en el área de la arteria basilar. (B) Arteriografía en la que se aprecia estenosis completa de la arteria basilar, sin flujo distal. (C) Arteriografía después del *stent* en la que se aprecia flujo distal con estenosis residual de 24 %.

unidad de cuidados intensivos, el paciente requirió intubación orotraqueal por riesgo de compromiso de la vía aérea debido a su infarto en el tallo cerebral. Presentó una neumonía tardía asociada al respirador por *Serratia marcescens*, para la cual recibió tratamiento antibiótico, sin complicaciones.

Durante su hospitalización, no recuperó la funcionalidad de los nervios craneales bulbares, por lo cual fue necesario practicar traqueostomía y gastrostomía. Antes de dar de alta al paciente, se hizo una nueva punción lumbar en la que se encontró importante disminución de la pleocitosis y proteinorraquia; sin embargo, el VDRL fue reactivo (1:8), probablemente debido a la reacción inflamatoria posterior al tratamiento.

Fue dado de alta con disartria, parálisis supranuclear de la mirada, hemiparesia izquierda, traqueostomía, gastrostomía percutánea y manejo ambulatorio dual con antiagregación plaquetaria.

Discusión

Existe mucha dificultad al tratar de establecer el origen histórico de la sífilis, pero se cree que es tan antigua que el francés Phillipe Ricord afirmó “en el principio Dios creó el cielo, la tierra, el hombre y las enfermedades venéreas” (5).

Todavía no es claro si se originó en el Viejo Mundo o en el Nuevo Mundo, pues hay descripciones patológicas de la época que pueden corresponder a la enfermedad en ambos lugares. No obstante, es claro que durante los cinco años siguientes al regreso de Colón del Nuevo Mundo en 1493, se comenzaron a describir casos de lo que en ese entonces, y entre otros nombres, se denominó lúes o “peste de amor”, nombre aún usado por algunos.

Más adelante, en el siglo XVI, resultaba claro para los médicos conceptos como que era una entidad nueva, que tenía varios estadios, que se transmitía por vía sexual e *in utero* y que, tardíamente, tenía manifestaciones neurológicas que recibieron el nombre de sífilis.

Durante los siguientes siglos se continuaron describiendo las manifestaciones de la enfermedad y se intentó el tratamiento con mercurio, el cual no tuvo éxito. En 1906 se iniciaron las pruebas serológicas y, ya con el agente etiológico identificado, se utilizó una serie de fármacos con poca efectividad y gran toxicidad, como el bismuto, el atoxil y otros. En 1943 se probó por primera vez la penicilina, descubierta en 1928, y en esa época ya producida a gran escala, con excelente respuesta y tolerancia(6).

La neurosífilis comprende diferentes síndromes que resultan de la infección del encéfalo, las meninges o la médula espinal, por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*. Para su diagnóstico se deben tener tres componentes: un síndrome clínico concordante, reacciones serológicas reactivas (VDRL y FTA-ABS) y una prueba no treponémica, como VDRL, reactiva en líquido cefalorraquídeo.

La epidemiología de la neurosífilis ha cambiado ampliamente con el paso del tiempo, debido al diagnóstico precoz influenciado por la búsqueda activa de la enfermedad en las fases primaria y secundaria, por el advenimiento de la penicilina como tratamiento muy efectivo (7) y, en los últimos años, por la aparición de la epidemia del VIH desde 1981 (8-10) (cuadro 1). Esto ha llevado, a autores, como Timmermans, a proponer nuevas clasificaciones según el tipo de compromiso neurológico. Este autor propone seis categorías: trastornos neuropsiquiátricos, como sicosis, delirio o demencia; accidente cerebrovascular, alteraciones oculares con uveítis o disminución de la agudeza visual, por compromiso del segundo par craneal; mielopatías, por alteraciones agudas o crónicas, incluida la tabes dorsal; convulsiones, con crisis parciales o complejas, o mioclonía; y compromiso de otros pares craneales (3).

En los últimos años, la neurosífilis se desarrolla, aproximadamente, en 10 % de las personas con sífilis temprana y que no son tratadas; cerca de

Cuadro 1. Porcentajes de cambios en la frecuencia de presentación de la neurosífilis

	Antes del antibiótico (7)	Después de la penicilina (8)	Ahora con VIH (9)	Ahora sin VIH (9)
Tabes dorsal	45	15	6	7
Parálisis general progresiva	17	12	9	4
Vascular	15	19	41	38
Meníngea	8	23	23	46
Neuritis óptica	4	No reportado	14	42
Mielitis	4	8	No reportado	No reportado

15 % de los infectados con VIH tienen serología reactiva y 2 % sufren de neurosífilis. La sífilis meningovascular es un tipo de neurosífilis responsable, aproximadamente, de 38,5 a 54,5 % de todos los casos de neurosífilis (11,12)

Una vez que *T. pallidum* penetra al sistema nervioso central, entre 3 y 8 semanas después de la primoinfección, la primera manifestación de la enfermedad es una meningitis, la cual puede ser sintomática o no serlo. En la mayoría de los casos, se resuelve espontáneamente; en caso contrario (25 %), progresa a sífilis meningovascular en fases tempranas o, crónicamente, en las fases tardías (1 a 12 años), se manifiesta en forma de tabes dorsal, sífilis meningovascular, parálisis general progresiva, neuritis óptica o mielitis sifilítica.

En el estudio histopatológico de la sífilis meningovascular se encuentra la llamada arteritis sifilítica, que compromete principalmente los vasos meníngeos que recubren la corteza cerebral y el tallo, y, ocasionalmente, las grandes arterias, incluso la circulación venosa. Inicialmente se observa una infiltración de linfocitos y células plasmáticas en la pared de los vasos. Progresivamente, el proceso inflamatorio destruye las fibras elásticas y musculares de la capa media, y produce un gran ensanchamiento de la íntima, con exudado inflamatorio en los espacios perivasculares. Se denomina endarteritis de Heubner cuando hay compromiso de los vasos de grande y mediano tamaño, y arteritis de Nissl, cuando afecta los vasos pequeños. Cuando la íntima se engruesa en exceso, se ocluye la luz del vaso y se presenta la trombosis (8).

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) han propuesto los siguientes hallazgos para hacer el diagnóstico de neurosífilis, confirmada o presuntiva (13). La neurosífilis se considera confirmada cuando la sífilis en cualquier estadio se acompaña de una prueba VDRL reactiva en el líquido cefalorraquídeo. Se considera presuntiva, cuando la sífilis en cualquier estadio se acompaña de VDRL negativa en el líquido cefalorraquídeo, pleocitosis o aumento de proteinorraquia en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de otro hallazgo que lo explique, y hallazgos neurológicos u oftalmológicos en el examen físico indicativos de neurosífilis.

Para los pacientes negativos para VIH, los criterios para hacer el diagnóstico de neurosífilis son: pleocitosis de más de cinco células y proteinorraquia mayor de 45 mg/dl. En pacientes positivo para VIH, debido al

número de células y proteinorraquia inherentes a esta enfermedad y al tratamiento antirretroviral, los valores no están claros, permitiendo valores de 10 a 20 células por microlitro (14-16).

La prueba VDRL en líquido cefalorraquídeo tiene una especificidad alta (95 a 100 %) con una sensibilidad baja (40 a 91 %), dada en algunos casos por el efecto prozona (17,18); es diferente al examen FTA-ABS en líquido cefalorraquídeo, que tiene una sensibilidad muy alta (98 a 100 %) pero baja especificidad, debido al paso de anticuerpos a través de la barrera hematoencefálica o punciones lumbares traumáticas, razón por la cual, en ocasiones, se usa para descartar la enfermedad y no es recomendado por los CDC para el diagnóstico de sífilis en el sistema nervioso central. Existen otras pruebas inmunológicas para el diagnóstico de la enfermedad, como la PCR, la hemaglutinación, la microhemaglutinación, y los índices de inmunoglobulinas IgG, IgM, intratecales *versus* séricos, no disponibles en nuestro medio y cuyos resultados no son constantes (19,20).

Algunos de los pacientes con sífilis meningovascular presentan síntomas prodrómicos, como cefalea, vértigo y cambios de personalidad, que se presentan días o semanas antes de la aparición de la isquemia; estos síntomas probablemente son secundarios a una meningitis concomitante. Después de esto, se presentan los síntomas típicos del accidente cerebrovascular, dependiendo del área vascular comprometida. Las arterias más comúnmente comprometidas se enumeran en la serie de 42 casos descritos por Merrit (7).

Los hallazgos imaginológicos (TM y RM) del encéfalo en pacientes con neurosífilis no son específicos y son diversos: atrofia cerebral (50 %), lesiones isquémicas (43 %) (como este paciente), lesiones en la sustancia blanca (50 %) y arteritis (29 %) (21,22). Los infartos se presentan con mayor frecuencia en lóbulos cerebrales, corona radiada, tallo cerebral, ganglios basales, cuerpo caloso y la circunvolución del cíngulo (23).

El medicamento recomendado para el tratamiento de la neurosífilis sigue siendo la penicilina cristalina, a una dosis diaria de 18 a 24 millones de unidades, durante 21 días, repartidas en dosis cada cuatro horas; se requieren estas dosis altas para alcanzar niveles adecuados en el líquido cefalorraquídeo.

Como segunda línea de tratamiento, aunque su eficacia es menor, se usa la penicilina procaínica en dosis de 2'400.000 unidades al día más 2 g

diarios de probenecid repartidos en cuatro dosis, durante 14 días. Si el paciente es alérgico a la penicilina, se recomienda desensibilizarlo cuando sea posible.

En cuanto a la ceftriaxona, recomendada por los CDC como tercera línea de tratamiento, han aparecido nuevos informes sobre su eficacia en el tratamiento de la neurosífilis (24), pero, también se han informado casos con desenlaces fatales (25); por lo tanto, no se recomienda en las guías europeas (26) ni en las del Reino Unido, para la sífilis. En otra serie de casos se comparó la ceftriaxona con la penicilina cristalina para el tratamiento de la neurosífilis, buscando cambios en el líquido cefalorraquídeo (citoquímico y VDRL) en pacientes infectados con VIH, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas (27).

En cuanto al manejo de la isquemia aguda, se deben seguir las guías recomendadas por la *American Academy of Neurology* para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico (28), como ocurrió en este paciente, pero esto no se encuentra en el objetivo de esta revisión.

Posteriormente, se publicaron dos casos de oclusión basilar secundaria a sífilis meningovascular (28,29). El primero de ellos se trató conservadoramente con medidas de soporte, anticoagulación y penicilina cristalina, debido a un adecuado flujo colateral de la circulación anterior a la posterior; se obtuvo una evolución satisfactoria con recuperación clínica casi completa y mejoría del flujo en la angiorresonancia.

El segundo caso se trató con r-TPA (*Recombinant Tissue Plasminogen Activator*) y se logró una mejoría parcial demostrada en la arteriografía, por lo cual se intentó practicar una trombectomía percutánea; se presentó disección basilar como complicación y tuvo un desenlace fatal. En este caso se demostraron los hallazgos típicos en la evaluación microscópica detallada anteriormente.

Hay otro reporte de un paciente de 33 años de edad, con alteración del estado de conciencia, hemiparesia facial y de extremidades, y disartria, que presentó una mejoría notable luego del tratamiento con r-TPA, con persistencia solo de la hemiparesia como secuela (30).

Conflicto de interés

Los autores del manuscrito declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización del presente manuscrito.

Referencias

1. **Lizarazo J.** Neurosífilis. En: Uribe CS, Lorenzana P, editores. Fundamentos de Medicina - Neurología. Séptima edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 326-34.
2. **Timmermans M, Carr J.** Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1727-30.
3. **Mitsonis CH, Kararizou E, Dimopoulos N, Triantafyllou N, Kapaki E, Mitropoulos P, et al.** Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: A retrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci.* 2008;118:1251-7.
4. **Lair L, Naidech AM.** Modern neuropsychiatric presentation of neurosyphilis. *Neurology.* 2004;63:1331-3.
5. **Guzmán M.** Sífilis: diagnóstico y manejo serológico. Serie Manuales de Bacteriología Médica N° 2. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1976. p. 1976.
6. **Burke JM, Schaberg DR.** Neurosyphilis in the antibiotic era. *Neurology.* 1985;35:1368-71.
7. **Merritt HH AR, Solomon HC.** Neurosyphilis. New York: Oxford University Press; 1946.
8. **Wolters EC.** Neurosyphilis: A changing diagnostic problem? *Eur Neurol.* 1987;26:23-8.
9. **Katz DA, Berger JR, Duncan RC.** Neurosyphilis. A comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Neurol.* 1993;50:243-9.
10. **Pezzini A, Gulletta M, Pinelli L, Marangoni A, El-Hamad I, Gasparotti R, et al.** Meningovascular syphilis: A vascular syndrome with typical features? *Cerebrovasc Dis.* 2001;11:352-3.
11. **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;10:125-9.
12. **Wharton M, Chorba TL, Vogt RL, Morse DL, Buehler JW.** Case definitions for public health surveillance. *MMWR Recomm Rep.* 1990;39:1-43.
13. **Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR, Imrie A.** Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2007;7:37.
14. **Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al.** Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* 2004;189:369-76.
15. **Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeling EJ, Zenilman JM, Gebo KA.** Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008;22:1145-51.
16. **Geisler WM.** The prozone phenomenon in syphilis testing. *South Med J.* 2004;97:327-8.
17. **Uribe CS, García FA.** Neurosyphilis and the prozone effect. *Rev Neurol.* 1998;27:970-2.

18. **Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M.** Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS.* 2000;11:224-34.
19. **Kotnik V, Jordan K, Stopinsek S, Simcic S, Potocnik M.** Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO-LIA Syphilis Score. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2007;16:135-41.
20. **Peng F, Hu X, Zhong X, Wei Q, Jiang Y, Bao J, et al.** CT and MR findings in HIV-negative neurosyphilis. *Eur J Radiol.* 2008;66:1-6.
21. **Holland BA, Perrett LV, Mills CM.** Meningovascular syphilis: CT and MR findings. *Radiology.* 1986;158:439-42.
22. **Gallego J, Soriano G, Zubieta JL, Delgado G, Villanueva JA.** Magnetic resonance angiography in meningovascular syphilis. *Neuroradiology.* 1994;36:208-9.
23. **Shann S, Wilson J.** Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect.* 2003;79:415-6.
24. **Montes MI, Millan P, Uribe CS.** Nissl arteritis in meningovascular syphilis and ceftriaxone therapeutic failure. Case report and review. *MedUNAB.* 2006;9:174-8.
25. **Goh BT, van Voorst Vader PC.** European guideline for the management of syphilis. *Int J STD AIDS.* 2001;12(Suppl.3):14-26.
26. **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.
27. **Flint AC, Liberato BB, Anziska Y, Schantz-Dunn J, Wright CB.** Meningovascular syphilis as a cause of basilar artery stenosis. *Neurology.* 2005;64:391-2.
28. **Feng W, Caplan M, Matheus MG, Papamitsakis NI.** Meningovascular syphilis with fatal vertebrobasilar occlusion. *Am J Med Sci.* 2009;338:169-71.
29. **Han JH, Lee CC, Crupi RS.** Meningovascular syphilis and improvement with tissue-plasminogen activator (T-PA). *Am J Emerg Med.* 2004;22:426-7.