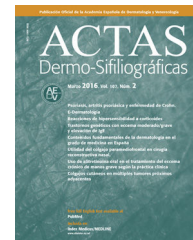




# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## COMUNICACIONES BREVES

### Sífilis maligna, una presentación de sífilis a tener en cuenta



X. Fustà-Novell<sup>a</sup>, D. Morgado-Carrasco<sup>a</sup>, A. Barreiro-Capurro<sup>a</sup>, C. Manzardo<sup>b</sup>,  
M. Alsina-Gibert<sup>a,\*</sup> y Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones de Transmisión  
Sexual del Hospital Clínic de Barcelona<sup>abc1</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 12 de junio de 2017; aceptado el 4 de febrero de 2018

#### PALABRAS CLAVE

Sífilis;  
Infecciones de  
transmisión sexual;  
Virus de la  
inmunodeficiencia  
humana;  
Epidemiología

#### KEYWORDS

Syphilis;  
Sexually transmitted  
infections;  
Human  
immunodeficiency  
virus;  
Epidemiology

**Resumen** La sífilis maligna es una forma infrecuente de sífilis secundaria asociada a la infección por el VIH, caracterizada clínicamente por nódulos necróticos y lesiones ulceradas generalizadas. Presentamos 4 pacientes diagnosticados de sífilis maligna tras revisar los casos de sífilis diagnosticados en nuestro centro entre 2012 y 2016. Describimos los aspectos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos y serológicos, así como su relación con el VIH y la respuesta al tratamiento. Aunque se trate de una forma de sífilis poco frecuente, en los últimos años ha aumentado el número de casos publicados, principalmente pacientes jóvenes infectados por el VIH. Es necesario incluir la sífilis maligna en el diagnóstico diferencial de pacientes infectados por el VIH con lesiones ulceradas y necróticas.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Syphilis Maligna: A Presentation to Bear in Mind

**Abstract** Malignant syphilis is an uncommon form of secondary syphilis associated with HIV infection. Clinically, it is characterized by necrotic nodules and generalized ulcerated lesions. We present 4 cases of malignant syphilis diagnosed after evaluating syphilis cases diagnosed at our hospital between 2012 and 2016. We describe the epidemiologic, clinical, histopathologic, and serologic characteristics of malignant syphilis and explore its response to treatment and association with HIV infection. Although malignant syphilis is uncommon, there has been

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [malsina@clinic.cat](mailto:malsina@clinic.cat) (M. Alsina-Gibert).

<sup>1</sup> Véase el Anexo A.

an increase in the number of cases published in recent years, particularly in young HIV-positive patients. Malignant syphilis must be contemplated in the differential diagnosis of HIV patients with ulcerated, necrotic lesions.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La sífilis maligna (SM) es una forma infrecuente de sífilis secundaria que cursa con lesiones cutáneas ulceradas y necróticas. El número de casos publicados ha aumentado en las últimas 2 décadas, siendo la mayoría de ellos pacientes infectados por el VIH<sup>1-4</sup>. La literatura sobre SM es escasa, habiéndose reportado principalmente casos aislados. Es difícil, por lo tanto, determinar su frecuencia, patogenia y espectro clínico. Presentamos las características clínicas, histológicas y la respuesta al tratamiento de los casos de SM diagnosticados en nuestro hospital.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de los pacientes diagnosticados de sífilis en nuestro hospital durante 2012-2016. Se seleccionaron aquellos con lesiones cutáneas ulceronecroticas compatibles con SM, que cumplieran los criterios clásicos de Fisher<sup>5</sup> para su diagnóstico. Se revisaron las historias clínicas y se recogieron las variables: sexo, edad, orientación sexual, lesiones cutaneomucosas, manifestaciones extracutáneas, estatus VIH, carga vírica y tratamiento del VIH, recuento de linfocitos T CD4+, patrón histológico, títulos de VDRL al diagnóstico, tratamiento realizado y respuesta al tratamiento.

## Resultados

Un total de 332 casos de sífilis fueron diagnosticados durante el periodo de estudio, siendo 202 pacientes positivos para el VIH. Cuatro casos correspondieron a SM, suponiendo el 1,2% del total de casos diagnosticados de sífilis y el 2% de los casos de sífilis entre los pacientes infectados por el VIH. Se trataba de hombres que tenían sexo con otros hombres, positivos para el VIH, de entre 26 y 54 años de edad (tabla 1). Presentaban todos ellos múltiples nódulos ulcerados y necróticos, con afectación palmoplantar, y 3 de ellos mostraban afectación del cuero cabelludo (figs. 1 y 2). Un paciente fue diagnosticado de neurosífilis clínicamente, siendo confirmada por estudio del líquido cefalorraquídeo.

Tres de los 4 pacientes no seguían tratamiento para el VIH en el momento del diagnóstico de la sífilis, siendo la infección desconocida en uno de ellos. Todos los pacientes tenían pruebas treponémicas y no treponémicas positivas, detectando un fenómeno prozona en los 2 pacientes con un recuento inferior de CD4+. Estos 2 pacientes, además,

desarrollaron una reacción de Jarisch-Herxheimer con el tratamiento antibiótico.

Todos los pacientes habían alcanzado la remisión clínica completa en la visita de control al mes postratamiento. Se comprobó la disminución en 4 diluciones de los títulos de VDRL a los 3 meses en 2 pacientes y a los 6 meses en un paciente. El cuarto paciente no siguió los controles. Al año de seguimiento ninguno de los pacientes en seguimiento presentó nuevas lesiones ni elevaciones de los títulos VDRL.

## Discusión

La SM es una forma infrecuente de sífilis secundaria, cuya incidencia exacta es desconocida<sup>1,2</sup>. Tras la descripción del primer caso de SM en un paciente infectado por el VIH en 1988<sup>6</sup>, los casos descritos de SM en varones jóvenes infectados por el VIH han aumentado<sup>1,7</sup>. El estado inmunológico de estos pacientes no parece ser determinante para el desarrollo de la SM, ya que un 80% de los infectados por VIH descritos tienen más de 200 CD4/mm<sup>3</sup> y la práctica totalidad de ellos no han padecido una infección oportunista previa<sup>2,8</sup>. Todo ello evidencia una posible interacción del *Treponema pallidum* con el virus del VIH o un defecto inmunológico funcional como posibles causas del desarrollo de la enfermedad, más que un déficit inmunológico cuantitativo<sup>4,9</sup>. En nuestra serie, solo un paciente presentaba unas cifras de CD4+ < 200/mm<sup>3</sup> en el momento del diagnóstico de la sífilis, y 2 pacientes tenían niveles de CD4+ > 500/mm<sup>3</sup>, estando uno de ellos además en correcto tratamiento antirretrovírico, con carga viral indetectable. También se han descrito casos de SM en pacientes negativos para el VIH sin ninguna inmunodepresión subyacente<sup>7,10</sup>.

Clínicamente, la SM cursa con pústulas diseminadas que evolucionan a nódulos ulcerados, con una superficie necrótica o hiperqueratósica, ocasionalmente de aspecto rupioide u ostráceo<sup>1,3</sup>. Las lesiones afectan principalmente al tronco y las extremidades, aunque también es frecuente la afectación de mucosas, palmas, plantas y cuero cabelludo<sup>4</sup>. La fiebre y los síntomas constitucionales son frecuentes y a menudo preceden a la clínica cutánea<sup>11</sup>. La agresividad atribuida clásicamente a esta forma de sífilis es evidente en la piel, dada la aparición de lesiones necróticas con tendencia a curar dejando cicatrices varioliformes. Esto, junto con la fiebre alta y la afectación del estado general, parecen ser los únicos datos constantes en la SM que le atribuyen una mayor agresividad respecto otras formas de sífilis secundaria. La afectación extracutánea descrita en estos casos

**Tabla 1** Características clínicas, analíticas e histológicas. Tratamiento y evolución

Caso	Sexo	Edad (años)	Clínica cutaneomucosa	Clínica sistémica	Tiempo de evolución de las lesiones (días)	VIH	Carga viral VIH (copias/ml)	T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	Patrón histológico (celularidad del infiltrado inflamatorio en dermis)	VDRL	Tratamiento	Evolución
1	H (HSH)	39	Nódulos ulcerados y necróticos, afectación palmoplantar y del cuero cabelludo	Fiebre (> 38 °C)	14	+ (sin tratamiento)	24.950	171	Dermatitis liquenoide (linfocitos, histiocitos, células plasmáticas). Inmunotinción para treponema +	1/128 (fenómeno prozona)	Penicilina G benzatina, 2,4MU intramuscular (×3 dosis)	Reacción de Jarisch-Herxheimer. Respuesta clínica completa
2	H (HSH)	36	Nódulos ulcerados y necróticos, afectación palmoplantar, ungueal y del cuero cabelludo. Erosiones orales. Afectación genital tipo dermatitis seborreica. Condiloma lata perianal	Fiebre (> 38 °C). Uveítis sifilítica. Neurosífilis	21	+ (sin tratamiento)	1.350.000	250	Dermatitis espongíotica (histiocitos, células plasmáticas). Inmunotinción para treponema +	1/250 (fenómeno prozona)	Penicilina G acuosa, 24MU, intravenosa (diario ×15 días)	Reacción de Jarisch-Herxheimer. Respuesta clínica completa
3	H (HSH)	54	Nódulos ulcerados y necróticos, nódulos hiperqueratósicos, afectación palmoplantar	Fiebre (> 38 °C)	30	+ (desconocido, sin tratamiento)	71.300	697	Dermatitis liquenoide (linfocitos, histiocitos, células plasmáticas). Inmunotinción para treponema –	1/512	Penicilina G benzatina, 2,4MU intramuscular (×3 dosis)	Respuesta clínica completa
4	H (HSH)	26	Nódulos ulcerados y necróticos, afectación palmar y del cuero cabelludo	Febrícula, sudoración nocturna	30	+ (en tratamiento)	< 37	790	Dermatitis abscesificada (linfocitos, histiocitos, células plasmáticas). Inmunotinción para treponema –	1/256	Penicilina G benzatina, 2,4MU intramuscular (×1 dosis)	Respuesta clínica completa

H: hombre; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; MU: millones de unidades; VDRL: análisis de detección de enfermedades venéreas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Figura 1 Lesiones cutáneas del paciente 1 (a, b) y del paciente 2 (c, d).

(neurosífilis<sup>12</sup>, hepatitis<sup>11</sup>, afectación ocular<sup>7,13</sup>) también ha sido descrita en otras formas de secundarismo y no existe evidencia en la literatura para poder afirmar que sea más frecuente en casos de SM.

El diagnóstico diferencial clínico con otras entidades puede ser difícil y debe establecerse con otras dermatosis infecciosas (principalmente infecciones por virus de la familia del herpes, ectima gangrenoso, micosis profundas, micobacteriosis, leishmaniasis), con dermatosis de origen linfoproliferativo (linfomas cutáneos de células T, papulosis linfomatoide, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda) y otras entidades tales como el síndrome de Reiter (fig. 3).

Fisher et al.<sup>5</sup> definieron los criterios diagnósticos clásicos de la SM: lesiones cutáneas macro y microscópicamente compatibles, títulos de VDRL elevados, reacción de Jarisch-Herxheimer al iniciar el tratamiento antibiótico y rápida resolución clínica con el tratamiento. Todos los casos de nuestra serie cumplieron estos criterios, aunque 2 de ellos no presentaron una reacción de Jarisch-Herxheimer con el tratamiento. La ausencia de esta reacción no se consideró excluyente para el diagnóstico. No parece que esta tenga ninguna relación con la presentación clínica específica, dado que no ha sido reportada en un gran número de casos de SM y su aparición puede ser difícilmente objetivable en

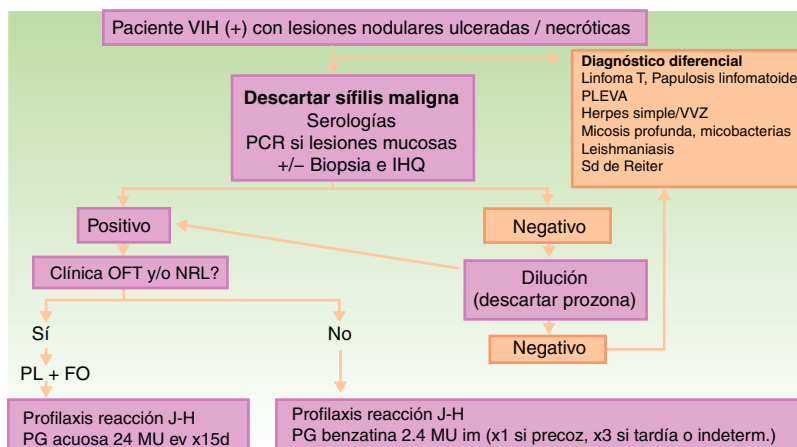
pacientes que ya se encuentran febriles y con mal estado general a causa de la enfermedad.

La histología descrita en la SM es similar a la referida en otras formas de sífilis secundaria. Se observa un denso infiltrado inflamatorio, en ocasiones en el seno de un patrón de dermatitis liquenoide, con predominio de linfocitos y células plasmáticas, y presencia ocasional de granulomas<sup>4</sup>. Las lesiones ulceradas podrían estar provocadas por la afectación vascular secundaria a la infección, que provocaría infartos en las arterias de mediano calibre<sup>8</sup>. En nuestra serie solo observamos trombosis vascular (sin signos de vasculitis) en un caso, probablemente porque estos hallazgos dependen de la lesión biopsiada y de su estadio evolutivo. Aunque en el estudio histológico se ha referido clásicamente la ausencia del *Treponema pallidum* en la SM (probablemente por la intensidad del infiltrado inflamatorio)<sup>11</sup>, en nuestra serie se pudo detectar su presencia en 2 de los pacientes mediante inmunohistoquímica (fig. 4).

No existe evidencia en la literatura para poder afirmar que el fracaso terapéutico y la incidencia de neurosífilis sean superiores en SM respecto a otras formas de secundarismo en pacientes infectados por VIH. Aunque la pauta más frecuentemente reportada para el tratamiento de estos casos es la administración de 3 dosis intramusculares de



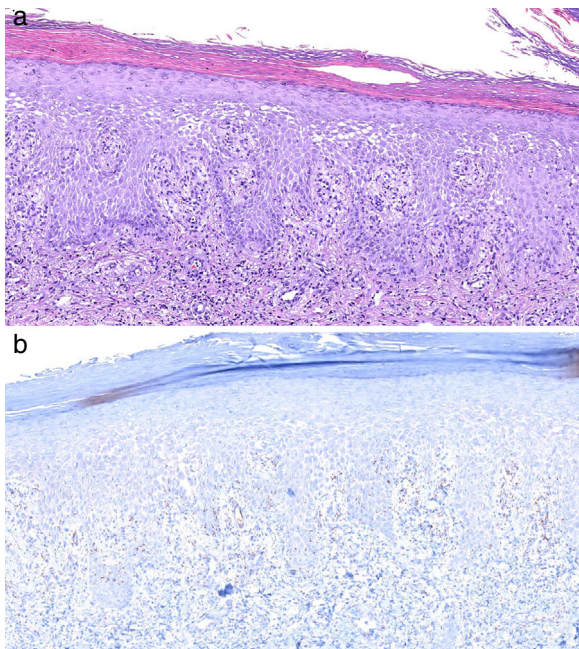
**Figura 2** Lesiones cutáneas del paciente 3 (a, b) y del paciente 4 (c, d).



**Figura 3** Sistemática de estudio en pacientes con sospecha de sífilis maligna. Abreviaciones: FO: fondo de ojo; IHQ: inmunohistoquímica; J-H: Jarisch-Herxheimer; MU: millones de unidades; NRL: neurológica; OFT: oftalmológica; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PG: penicilina G; PL: punción lumbar; PLEVA: pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela-zóster.

penicilina benzatina (2,4 millones de unidades), los casos descritos tratados con una única dosis han respondido igualmente bien al tratamiento, sin haberse reportado una mayor tasa de fracasos terapéuticos<sup>4</sup>. Por ello, en estos pacientes parece adecuado tomar la misma actitud terapéutica que recomiendan las guías clínicas actuales<sup>14</sup> para el manejo de

los pacientes positivos para el VIH con sífilis. Por lo tanto, se debería realizar siempre punción lumbar en aquellos pacientes con SM que presenten signos o síntomas que apunten a neurosífilis o afectación ocular. También se recomienda en personas infectadas por VIH con sífilis tardía o indeterminada, con un recuento de  $CD4+ \leq 350/mm^3$  y/o con títulos



**Figura 4** Histología de la biopsia realizada al paciente 2. a) Epidermis con marcados cambios de espongirosis. En dermis superficial destaca infiltrado inflamatorio de predominio histiocitario (H-E,  $\times 100$ ). b) Presencia de abundantes espiroquetas mediante inmunotinción para *Treponema pallidum* (inmunohistoquímica frente a *Treponema*,  $\times 100$ ).

VDRL/RPR > 1:32 persistentes tras tratamiento, a pesar de no presentar síntomas neurológicos<sup>14</sup>.

## Conclusión

La SM es una variante infrecuente de sífilis secundaria que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes infectados por el VIH con lesiones ulceradas y necróticas. En nuestra serie representa el 1,2% del total de pacientes diagnosticados de sífilis. Se trata de una enfermedad agresiva desde el punto de vista cutáneo, que cura dejando cicatrices varioliformes, más que una forma agresiva sistémica. En ausencia de neurosífilis, el tratamiento es el mismo que el recomendado para pacientes no infectados por el VIH con sífilis secundaria, siendo suficiente una sola dosis de penicilina intramuscular en caso de sífilis precoz.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo A. Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones de Transmisión Sexual del Hospital Clínic de Barcelona

Irene Fuertes-de Vega, José-Luís Blanco, Anna González, Asunción Moreno, Miriam Álvarez, Jordi Bosch

## Bibliografía

1. Tucker JD, Shah S, Jarell AD, Tsai KY, Zembowicz A, Kroshinsky D. Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. *Sex Transm Dis*. 2009;36:512-4.
2. Romero-Jiménez MJ, Suárez Lozano I, Fajardo Picó JM, Barón Franco B. Malignant syphilis in patient with human immunodeficiency virus (HIV): Case report and literature review. *An Med Interna*. 2003;20:373-6.
3. Mohan GC, Ali RA, Isache CL, Sharma RK, Perniciaro C. Malignant syphilis: Ostraceous, ulceronecrotic lesions in a patient with human immunodeficiency virus. *Dermatol Online J*. 2017;23:1-3.
4. Cid PM, Cudós ES, Zamora Vargas FX, Merino MJB, Pinto PH. Pathologically confirmed malignant syphilis using immunohistochemical staining: Report of 3 cases and review of the literature. *Sex Transm Dis*. 2014;41:94-7.
5. Fisher DA, Chang LW, Tuffanelli DL. Lues maligna. Presentation of a case and a review of the literature. *Arch Dermatol*. 1969;99:70-3.
6. Shulkin D, Tripoli L, Abell E. Lues maligna in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1988;85:425-7.
7. De Unamuno Bustos B, Sánchez RB, Carazo JLS, de Miquel VA. Malignant syphilis with ocular involvement in an immunocompetent patient. *Int J Dermatol*. 2014;53:e258-60.
8. Fernández-Guarino M, Aldanondo Fernández de la Mora I, González García C, Harto Castaño A, Moreno Izquierdo R, Jaén Olasolo P. Malignant syphilis in patients with human immunodeficiency virus (HIV). *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:400-3.
9. Kumar B, Muralidhar S. Malignant syphilis: A review. *AIDS Patient Care STDS*. 1998;12:921-5.
10. García-Martínez FJ, Fernández-Redondo V, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Malignant syphilis in an immunocompetent patient. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:437-9.
11. Witkowski JA, Parish LC. The great imitator: Malignant syphilis with hepatitis. *Clin Dermatol*. 2002;20:156-63.
12. Weis L, Bonamigo RR, Weber MB, Petry V, Luzzatto L. Malignant syphilis and neurosyphilis in an HIV infected patient. *Int J Dermatol*. 2010;49:590-2.
13. De Socio GVL, Simonetti S, Tomasini C, Ansidei V, Pasticcini MB, Baldelli F. Malignant syphilis with ocular involvement in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS*. 2011;22:298-300.
14. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tzipora GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1581-93.