

Sífilis maligna en paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

M. Fernández-Guarino^a, I. Aldanondo Fernández de la Mora^a, C. González García^b, A. Harto Castaño^a, R. Moreno Izquierdo^a y P. Jaén Olasolo^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen.—La sífilis maligna o nódulo-ulcerativa es una forma clínica infrecuente de la sífilis secundaria que aparece en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se presenta con fiebre, malestar general y lesiones cutáneas en forma de pústulas o costras ulceradas. El estudio histológico de las lesiones muestra un infiltrado perivascular de células plasmáticas y formación de granulomas de células gigantes y epitelioides. La serología luética es positiva en la mayoría de los pacientes.

Presentamos el caso de un varón de 37 años que acude a nuestro Servicio por fiebre y lesiones nódulo-costrosas por todo el tegumento. La sospecha de lúes se apoyó en la histología y se confirmó por la serología positiva. Se solicitó serología VIH que también fue positiva. La respuesta al tratamiento con penicilina fue rápida, con desaparición de la fiebre. Las lesiones cutáneas resolvieron a las 8 semanas.

La rareza de la sífilis maligna y su inusual forma clínica de manifestarse es un reto para el clínico. Es un diagnóstico que debe ser considerado en pacientes infectados por el VIH con fiebre y lesiones cutáneas ulceradas. El tratamiento de elección es la penicilina.

Palabras clave: sífilis maligna, infección por VIH.

MALIGNANT SYPHILIS IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Abstract.—Malignant or noduloulcerative syphilis is an infrequent variant of secondary syphilis which appears in HIV + patients. It is associated with fever, general malaise and skin lesions in the form of pustules or ulcerative scabs. Histology studies on the lesions show a perivascular infiltration of plasma cells and a formation of granuloma of giant and epitheloid cells. Most patients test positive for syphilis.

We discuss the case of a 37-year-old man who attended our service complaining of fever and scabby nodular lesions all over his skin. Blood testing confirmed that he had syphilis and HIV. The patient responded rapidly to penicillin treatment, with remittance of his fever. The skin lesions disappeared after 8 weeks.

The rareness of malignant syphilis and its unusual clinical manifestation is a challenge to medical personnel. This diagnosis ought to be considered in HIV + patients with fever and ulcerative skin lesions. Penicillin is the treatment of choice.

Key words: malignant syphilis, HIV infection.

INTRODUCCIÓN

La sífilis maligna es una manifestación infrecuente de la sífilis secundaria. Cursa con la erupción de lesiones cutáneas en forma de máculas, manchas, pápulas y placas, características de la sífilis secundaria, a las que se añaden pústulas y úlceras cubiertas por costras rupiáceas. Las lesiones se distribuyen de forma generalizada, aunque muestran predilección por la cara y el cuero cabelludo. La clínica cutánea se acompaña de síntomas generales graves, como fiebre alta, malestar e incluso hepatitis aguda. Su aparición es más frecuente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo que puede plantear serias dificultades diagnósticas. La serología luética suele ser positiva, sobre todo en fases tardías.

Correspondencia:

M. Fernández Guarino. Servicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar km 9,100. 28034. Madrid. España. montsefdez@msn.com

Recibido el 5 de diciembre de 2005.

Aceptado el 17 de mayo de 2006.

Su espectro clínico se conoce a través de casos esporádicos o pequeñas series. Presentamos el caso de un varón joven diagnosticado de sífilis maligna e infección por VIH.

CASO CLÍNICO

Varón de 37 años, sin antecedentes de interés, que consulta por lesiones cutáneas de dos meses de evolución y fiebre de hasta 39 grados. Inicialmente fue diagnosticado por su médico de Atención Primaria de varicela. Presentaba lesiones cutáneas vesículo-pustulosas y fiebre. Pasadas 6 semanas las lesiones cutáneas persistían. Se instauró tratamiento con ácido fólico y aciclovir, ambos por vía oral, durante 5 días sin mejoría. Acudió entonces a valoración en nuestro hospital. En la anamnesis no refería antecedentes de lesiones en genitales ni de enfermedades de transmisión sexual. Contaba relaciones sexuales sin preservativo, con parejas esporádicas, tanto homo como heterosexuales. Interrogado por órganos y aparatos no refería ninguna otra sintomatología.



Fig. 1.—Lesiones costrosas y ulceradas en la cara posterior del tronco y en piernas.

La exploración física general era normal, salvo por el hallazgo de poliadenopatías palpables, elásticas, no adheridas, de pequeño tamaño, axilares, laterocervicales e inguinales. No aparecían lesiones en la cavidad bucal ni en los genitales. En la piel presentaba pápulas y placas ulceradas, cubiertas por costras necróticas de gran tamaño (hasta 4 cm) (fig. 1). Las lesiones se distribuían por todo el tegumento, con predominio en el tronco, la cara y el cuero cabelludo. Las lesiones afectaban a las palmas (fig. 2), pero no a las plantas.

Se solicitó estudio analítico de rutina y radiografía de tórax. El hemograma mostraba anemia normocítica normocrómica, ligera leucopenia y plaquetas normales. La bioquímica era normal, salvo un ligero aumento de la creatinofosfocinasa (CPK) y la gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT). La proteína C reactiva estaba elevada a cifras de 76,2. La radiografía de tórax y la orina fueron normales.

Los diagnósticos diferenciales que se establecieron fueron de varicela, PLEVA (pitiriasis liquenoide y variceliforme aguda) papulosis linfomatoide o sífilis maligna. Se decidió practicar una biopsia cutánea, una serología lúes y para VIH.

La histología mostraba leve paraqueratosis, con focos de neutrófilos formando costra, abundantes queratinocitos necróticos y un intenso infiltrado inflamatorio, que afectaba a las dermis superficial y profunda. El infiltrado era linfocitario, con acentuación perivascular y presencia de células plasmáticas, produciendo cambios vacuolares basales y escasos focos de espongiocitos (fig. 3). Se identificaba tumefacción endotelial en la dermis superficial y ocasionales fenómenos vasculíticos.

Las pruebas no treponémicas (RPR) fueron positivas a título 1/32, la inmunoglobulina G (IgG) específica para *Treponema Pallidum* resultó positiva y las pruebas treponémicas (hemaglutinación) positivas a título 1/2600. La serología VIH también fue positiva.



Fig. 2.—Afectación palmar.

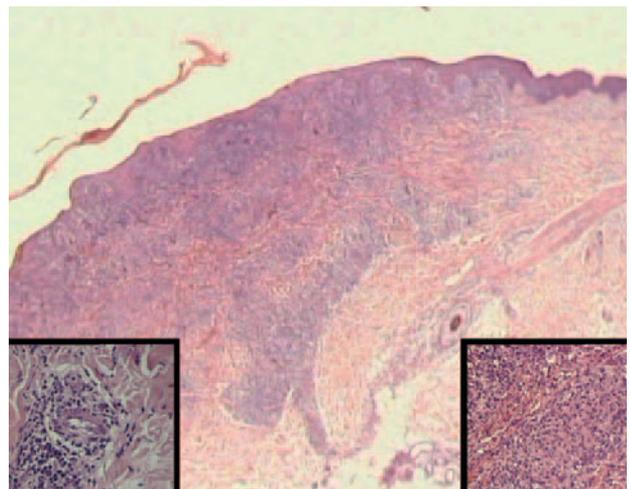


Fig. 3.—En la visión panorámica, a pequeño aumento se aprecia un infiltrado inflamatorio en la interfase y en la dermis profunda (Hematoxilina-eosina, $\times 10$). Detalle a la izquierda de un endotelio tumefacto con un infiltrado inflamatorio perivascular linfoplasmocitario (H-E, $\times 40$). A la derecha se aprecia una lesión granulomatosa en la dermis (H-E, $\times 40$).

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA SÍFILIS MALIGNA

	Porcentaje
Lesiones cutáneas	100
Tronco	62
Extremidades	52
Palmas/plantas	52
Cara	38
Fiebre	48
Afectación oral	24
Afectación ocular	33
Prurito	14
Adenopatías	14
Alopecia	14

Se diagnosticó sífilis maligna y se procedió al ingreso del paciente. Siguiendo las recomendaciones del *Center for Disease Control* (CDC), se pautó tratamiento con penicilina benzatina 2,4 millones de unidades intramusculares semanales, en tres dosis. A las 24-48 de la primera dosis de penicilina presentó una reacción de Jarish-Herxheimer, con picos febriles de hasta 41 grados de cuatro días de duración. Se trató con antitérmicos y medidas físicas. Las lesiones cutáneas tardaron dos meses más en desaparecer, dejando cicatriz

DISCUSIÓN

La sífilis maligna fue descrita en 1859 por Bazin¹. Entonces se consideraba una forma precoz de sífilis terciaria. Fue en el tercer Congreso Internacional de Dermatología de 1896 cuando se clasificó como una forma agresiva de sífilis secundaria². El primer caso de sífilis maligna en un paciente infectado por el VIH fue publicado en 1988 por Shulkin et al³.

La sífilis maligna es una variante infrecuente y ulcerativa de la sífilis secundaria. En la literatura médica también se la denomina sífilis maligna precoz y sífilis nódulo-ulcerativa. Su descripción clínica clásica⁴ es la del inicio con lesiones en forma de pápulas, que se transforman en nódulos con pústulas en su superficie. Posteriormente desarrollan un centro necrótico. Las pápulas aparecen en oleadas sucesivas, de forma que coexisten lesiones en diferentes estadios de evolución. Las lesiones se distribuyen por todo el cuerpo, aunque tienden a afectar a la cara y al cuero cabelludo con más intensidad que al tronco y las extremidades. La afectación mucosa es variable. La erupción se acompaña de los síntomas sistémicos típicos de la sífilis secundaria, aunque pueden ser más severos. Dejada evolucionar, a los tres meses las lesiones se hacen monomórficas, y son las úlceras las lesiones predominantes. Romero-Jiménez et al resumen las manifestaciones clínicas de la lúes maligna⁵ (tabla 1).

La lúes maligna es 60 veces más frecuente en pacientes infectados por el VIH que en el resto de la población⁶. La causa de este aumento de frecuencia no está aclarada. Hay evidencias experimentales claras de que no se produce por cepas más virulentas de *Treponema pallidum*⁷. Parece que el factor más importante es el huésped y la alteración de la inmunidad provocada por el VIH. Las alteraciones cualitativas de la inmunidad en pacientes infectados por el VIH parecen alterar el curso clínico de la enfermedad y acelerar el paso a sífilis secundaria⁸. La investigación sobre modelos animales parece apoyar esta hipótesis⁹, sin embargo, la mayoría de los pacientes no están severamente inmunocomprometidos. El 80 % tiene más de 200 CD4 y la práctica totalidad no han tenido una infección oportunista previa⁵.

Cuando la sífilis se presenta de forma atípica, no se suele considerar en el diagnóstico inicial, y es causa frecuente de retraso en el diagnóstico y en el tratamiento. Los diagnósticos que se suelen considerar incluyen varicela, herpes simple y zóster, criptococosis, pitiriasis rosada, meningococemia, eritema multiforme, coccidiomicosis, infección por micobacterias atípicas, toxicodermia, micosis fungoide, PLEVA y papulosis linfomatoide.

La mayoría de los pacientes muestra serologías positivas, incluso a títulos altos, al contrario de la descripción clásica de la sífilis maligna¹⁰. No hay correlación entre los títulos y la severidad o duración de la enfermedad. La histología es similar a la de la sífilis secundaria clásica, con una mayor afectación vascular y un infiltrado más severo y granulomatoso. Las lesiones ulceradas están provocadas por infartos de las arterias de mediano calibre, que se afectan por la infección¹¹. Es raro visualizar treponemas debido a la intensidad del infiltrado inflamatorio y la pobreza en espiroquetas².

Las recomendaciones para el tratamiento de la sífilis publicadas por el CDC no hacen distinciones entre formas clínicas ni entre pacientes infectados por el VIH y no infectados¹². Por ello, el tratamiento más aplicado en la sífilis maligna es la penicilina, con buena respuesta clínica en todos los casos publicados. Estudios recientes avalan dicho tratamiento, encontrando fracasos en raras ocasiones y con la misma frecuencia que en pacientes seronegativos. Sólo la respuesta serológica es menor que en pacientes no infectados por el VIH¹³. Los casos tratados con eritromicina o azitromicina, en pacientes alérgicos a la penicilina, no obtuvieron ninguna mejoría clínica y fueron considerados fracasos terapéuticos¹⁴.

La sífilis maligna es una rara variante de lúes que representa un reto diagnóstico para el clínico. En pacientes infectados por VIH con fiebre y lesiones cutáneas ulceradas, hay que considerar la sífilis maligna entre las posibilidades diagnósticas. La práctica rutinaria de serología sífilis en pacientes hospitalizados podría disminuir el retraso en el diagnóstico. La mayoría de lo que hasta ahora sabemos de la sífilis malig-

na, es a través de casos esporádicos y pequeñas series. Son necesarios más estudios de esta enfermedad para mejorar su conocimiento y manejo.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabral passoni LF, Menezes JA, Ribeiro SR, Sampaio EC. Lues maligna in an HIV-infected patient. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(2):181-4.
2. Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol.* 1995; 34:403-7.
3. Shulkin D, Trípoli L, Abell E. Lues maligna in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 1988;85:425-7.
4. Cripps DJ, Curtis AC. Syphilis maligna praecox. *Arch Intern Med.* 1967;119:411-8.
5. Romero-Jiménez MJ, Suárez-Lozano I, Fajardo-Picó JM, Barón-Franco B. Sífilis maligna en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): descripción de un caso y revisión de la literatura. *An Med Interna.* 2003;20:373-6.
6. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Brockmeyer NH, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med.* 1996;72: 176-181.
7. Lejman K, Starzycki Z. Syphilis maligna praecox: a case report. *Br J Vener Dis.* 1972;48:194-9.
8. Marra CM, Handsfield HH, Kuller L, Morton WR, Lukehart SA. Alterations in the course of experimental syphilis associated with concurrent simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1992;165:1020-5.
9. Pacha J, Metzger M, Smogor W. Effects of the immunosuppressive agents on the course of experimental syphilis in rabbits. *Ther Exp.* 1979;27:51.
10. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:1061-7.
11. Witkowski JA, Parish LC. The great imitator: malignant syphilis with hepatitis. *Clin Dermatol.* 2002;20:156-63.
12. Workowski KA, Levine WC. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5106a1.htm>.
13. Rofls RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patient with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:307-14.
14. Duncan WC. Failure of erythromycin to cure secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1989;125:307-14.