

SÍFILIS MALIGNA EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

MARÍA CECILIA GARBARINO¹, CARLA TRILA², LEANDRO HEFFNER¹, MARÍA EUGENIA CANTÓN¹, FLORENCIA QUADRANA³, MARCELO ZYLBERMAN¹

¹División Clínica Médica, ²División Patología, ³Unidad Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

Resumen La sífilis maligna asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Se presenta con lesiones nodulares cutáneas con tendencia a la ulceración. Entre sus hallazgos histopatológicos se destaca la presencia de granulomas no caseificantes, lo cual obliga al diagnóstico diferencial con otras patologías granulomatosas infecciosas y no infecciosas. La evolución de la enfermedad es favorable con el tratamiento con penicilina en la mayoría de los casos. Presentamos el caso de una paciente con infección por HIV que cumple criterios diagnósticos de sífilis maligna y alertamos sobre esta entidad granulomatosa poco frecuente.

Palabras clave: sífilis maligna, HIV, granuloma

Abstract *Malignant syphilis in a patient with HIV infection.* Malignant syphilis occurs frequently in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) and presents with cutaneous nodular lesions that tend to ulcerate. Non caseating granulomas are among the most conspicuous histopathological findings and require differential diagnosis with other infectious and non-infectious granulomatous conditions. The evolution of the disease is usually favourable with penicillin treatment. We present the case of an HIV-positive patient who meets diagnostic criteria for malignant syphilis and alert on this infrequent granulomatous entity.

Key words: malignant syphilis, HIV, granuloma

Las numerosas manifestaciones cutáneas de la sífilis han llevado a que sea denominada "la gran simuladora". Las lesiones dependen del estadio de la enfermedad, como el característico chancro indoloro en el sitio de inoculación en la sífilis primaria, el *rash* eritematoso palmo-plantar en la sífilis secundaria y los gomas sífilíticos en la sífilis terciaria¹. Los pacientes con infección HIV y sífilis pueden tener manifestaciones cutáneas atípicas².

La enfermedad está resurgiendo en el mundo desde comienzos del milenio¹. La Organización Panamericana de la Salud estima que en 2016 se produjeron 5.6 millones de casos nuevos de sífilis en el mundo (https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14869:sti-syphilis&Itemid=3670&lang=es). En 2018, en la Argentina, se registró una tasa de 51.1 casos de sífilis por 100 000 habitantes. Durante la última década, se ha observado una tendencia ascendente sostenida en la incidencia, que se acentuó en los últimos 2 años³.

La sífilis maligna fue descrita en 1859 por Bazin como sífilis terciaria y en 1896 se la clasificó como una forma agresiva de sífilis secundaria⁴. Shulkin y col. describieron el primer caso de sífilis maligna asociada a HIV en 1988 como una variante ulcerativa⁵. Presentamos un caso de sífilis maligna en una paciente HIV positiva con aceptable estatus inmunológico.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 50 años con infección HIV de 13 años de evolución con regular adherencia al tratamiento, actualmente tratada con emtricitavina/tenofovir y darunavir/ritonavir, y carga viral indetectable (el mes previo a la internación). Un año antes de la consulta fue tratada por sífilis, con esquema desconocido por la paciente (VDRL control 1:3). Ingresó esta vez por lesiones cutáneas dolorosas en cuello de 3 meses de evolución, no pruriginosas, sin respuesta a trimetoprima-sulfametoxazol, asociadas a malestar general y fiebre. Al examen físico se observó una placa eritematosa de bordes definidos que presentaba una ulceración central con base limpia de aproximadamente 3 cm de diámetro en región preauricular derecha (Fig. 1A). Además, se evidenciaron nódulos eritematosos de consistencia duro-elástica de 1 cm de diámetro localizados en región infralabial derecha, cara anterior de cuello, antebrazo derecho y muslo izquierdo. No se palpaban adenopatías ni se observaban lesiones mucosas. Se constató hipoestesia en rama maxilar del V par craneal

Recibido: 29-V-2020

Aceptado: 30-VII-2020

Dirección postal: María Cecilia Garbarino, Honorio Pueyrredón 449 3° "E", 1405 Buenos Aires, Argentina
e-mail: garbarinomc@gmail.com

derecho. No existían signos de foco motor ni meníngeo. Los exámenes de laboratorio informaron: hematocrito 37%, glóbulos blancos 4200/mm³, plaquetas 394 000/mm³, CD4 338 cel/μl, bilirrubina total 0.32 mg/dl, GOT 81 U/l, GPT 130 U/l, fosfatasa alcalina 243 U/l, eritrosedimentación 26 mm/1^a h, proteína C reactiva 22.6 mg/l, hemocultivos y antigenemia para *Cryptococcus* (-). La biopsia cutánea mostró granulomas no caseosos constituidos por histiocitos epitelioides, linfocitos, polimorfonucleares y plasmocitos; vasos dérmicos con tumefacción endotelial. La reacción intradérmica a la PPD resultó negativa. Las tinciones de *Ziehl-Neelsen* y PAS fueron negativas y la tinción de plata de *Warthin Starry* resultó no concluyente. El cultivo de la biopsia fue negativo para micobacterias (en medio sólido de Löwenstein-Jensen) y hongos (agar-Sabouraud). La VDRL resultó reactiva 1:32, por lo cual se repitió la biopsia de lesión cervical y se indicó penicilina G benzatínica 2 4000 000 unidades por vía intramuscular, tras lo cual disminuyó la consistencia de las lesiones nodulares, la lesión ulcerada preauricular tendió al cierre (Fig. 1B), y mejoró la sensibilidad en el territorio del V par. No presentó reacción de Jarisch-Herxheimer secundaria al tratamiento. La histopatología mostró granulomas no caseosos constituidos por histiocitos, linfocitos, plasmocitos y leucocitos polimorfonucleares, que en sectores rodeaban estructuras neurales y anaxiales; vasos dérmicos con tumefacción endotelial. Se evidenció necrosis fibrinoide y fenómeno de leucocitoclasia en pequeño vaso dérmico (Figs. 2A y 2B). Tinciones de PAS y Giemsa (-). Anticuerpos antiespiroqueta por inmunohistoquímica: positivo (Fig. 2C). Punción lumbar: VDRL negativa. Se interpretó el cuadro como sífilis maligna y se continuó el tratamiento hasta completar 3 dosis de penicilina G benzatínica por vía intramuscular. Las lesiones ulceradas evolucionaron a máculas hiperpigmentadas cicatrizales. Fue dada de alta y no concurrió al seguimiento.

Discusión

La sífilis maligna es una forma infrecuente de sífilis secundaria caracterizada por lesiones cutáneas ulceradas⁶. Clásicamente, las lesiones se presentan como pápulas que posteriormente se transforman en nódulos con pústulas en su superficie, para finalmente desarrollar un centro necrótico que se ulcera. Las pápulas aparecen en forma consecutiva, por lo que coexisten lesiones en diferentes estadios evolutivos⁴. Puede afectar cara, cuero cabelludo, tronco y extremidades^{4, 7}. Suele asociarse a manifestaciones sistémicas (fiebre) o coexistir con neurosífilis, hepatitis, afectación ocular⁷, y más raramente, compromiso pulmonar⁸.

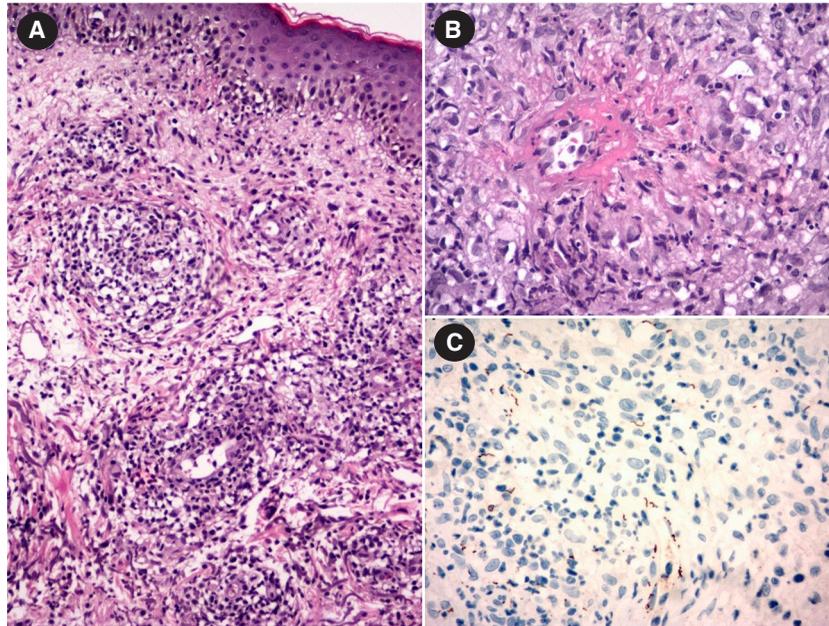
La sífilis maligna es 60 veces más frecuente en pacientes con infección HIV que en aquellos no coinfectados³. El estado inmunológico no es determinante para el desarrollo de la enfermedad. En una serie de 21 pacientes, el 80% de los casos tenían CD4 >200 células/mm³ y la mayoría no habían padecido una infección oportunista previa⁹, lo cual sugiere un defecto inmunológico funcional más que cuantitativo^{3, 6, 7}.

El diagnóstico se basa en las pruebas serológicas para sífilis y los hallazgos histopatológicos. Esta variante "maligna" se caracteriza por el compromiso de los vasos dérmicos en los que se observa marcada tumefacción endotelial, leucocitoclasia, necrosis fibrinoide parietal y

Fig. 1.— A. Lesión ulcerada preauricular y lesiones nodulares eritematosas en cara y cuello previo al tratamiento. B. Las mismas lesiones luego de la primera dosis de penicilina



Fig. 2.– A. Piel con infiltrado granulomatoso dérmico denso (Hematoxilina y Eosina 100X). B. Granuloma no caseoso (histiocitos epiteloideos, linfocitos y polimorfonucleares) con vasculitis leucocitoclásica. Se evidencia necrosis fibrinoide parietal de vaso dérmico y prominente tumefacción endotelial (Hematoxilina y Eosina 400X). C. Técnica de inmunohistoquímica (400x): Espiroquetas en dermis y en vasos dérmicos



tendencia a formar granulomas, como el caso presentado. Las lesiones ulceradas están provocadas por la necrosis cutánea secundaria a vasculitis o a trombosis de arterias de mediano calibre inducida por la espiroqueta¹⁰. Los treponemas pueden ser difíciles de visualizar por el intenso infiltrado inflamatorio o por su escasa cantidad. Pueden identificarse con técnicas de plata o por inmunohistoquímica empleando anticuerpos antiespiroqueta⁶. Se los visualiza como estructuras espiraladas en dermis y células endoteliales⁴, como se observa en nuestro caso.

En 1969, Fisher y col. definieron sífilis maligna a aquella que cumpliera los siguientes criterios: a) lesiones cutáneas compatibles macro y microscópicamente, b) títulos altos de pruebas serológicas para sífilis, c) rápida resolución clínica con el antibiótico y d) reacción de Herxheimer al iniciar el tratamiento (aunque la ausencia de esta no excluye el diagnóstico)¹¹.

Respecto a la necesidad de descartar compromiso del sistema nervioso en pacientes con sífilis maligna sin síntomas neurológicos, no hallamos recomendaciones específicas⁶. En nuestra paciente HIV positiva, decidimos descartar neurosífilis ya que su presencia obligaba al tratamiento con penicilina intravenosa.

Los diagnósticos diferenciales incluyen otras causas de dermatosis granulomatosas, ya sea infecciosas (tuberculosis, micobacteriosis, lepra lepromatosa, *Nocardia*, micosis profundas), oncohematológicas (linfoma cutáneo primario, leucemia cutis, mielodisplasias), collagenopatías (lupus miliar diseminado facial, artritis reumatoidea) y sarcoidosis^{12, 13}.

El tratamiento de elección de la sífilis maligna es la penicilina G benzatínica 2 400 000 U por vía intramuscular, con la misma pauta que en la sífilis latente tardía, es decir, 3 dosis consecutivas semanales⁶, aunque hay comunicaciones de mejoría con una sola dosis⁷, como observamos en esta paciente. La respuesta clínica suele ser favorable, con remisión del cuadro sistémico y de las lesiones cutáneas, aunque pueden persistir máculas hiperpigmentadas cicatrizales¹⁴.

La sífilis maligna asociada a HIV, incluso una forma rara de la misma denominada rufoide, fue descrita en Argentina por Corti y colaboradores^{14, 15}.

En vista del resurgimiento de la sífilis en nuestro país y el resto del mundo, este caso nos alerta a considerar su diagnóstico ante una dermatosis granulomatosa, especialmente en pacientes con infección HIV.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med* 2020; 382: 845-54.
- Ivars Lleó M, Clavo Escribano P, Menéndez Prieto B. Manifestaciones cutáneas atípicas en la sífilis. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: 275-83.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Presidencia de la Nación. Boletín sobre el VIH, SIDA e ITS en la Argentina. Nº 36 - AÑO XXII - Diciembre 2019. En: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001754cnt-boletin-epidemiologico-2019_vih-sida-its.pdf; consultado julio 2020.
- Fernández-Guarino M, Fernández de la Mora A, González García C, Harto Castaño A, Moreno Izquierdo R, Jaén Olasolo P. Sífilis maligna en paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 400-3.
- Shulkin D, Tripoli L, Abell E. Lues maligna in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85: 425-7.
- Cid PM, Cudós ES, Zamora Vargas FX, Merino MJ, 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.
- Fustà-Novell X, Morgado-Carrasco D, Barreiro-Capurro A, Manzardo C, Alsina-Gibert M, Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones de Transmisión Sexual del Hospital Clínic de Barcelona. Sífilis maligna, una presentación de sífilis a tener en cuenta. *Actas Dermosifiliogr* 2019; 110: 232-7.
- Campos J, Ernst G, Simionato C, Ferraro M, Vigivich F, Salvado A. Sífilis secundaria con compromiso pulmonar. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 415-8.
- Romero-Jiménez MJ, Suárez Lozano I, Fajardo Picó JM, Baron 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 (Madrid)* 2003; 20: 373-6.
- Witkowski JA, Parish LC. The great imitator: malignant syphilis with hepatitis. *Clin Dermatol* 2002; 20: 156-63.
- Fisher DA, Chang LW, Tuffanelli DL. Lues maligna. Presentation of a case and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1969; 99: 70-3.
- Lee GL, Gru AA, Wong HK, Nagarajan P. Granulomatous syphilis: A pattern to remember. Case report and review of literature. *Clin Microbiol* 2014; 4: 1.
- Monsálvez V, Chico R, Ballen A, Postigo C. Dermatitis granulomatosas faciales. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101, 646-8.
- Corti M, Solari R, De Carolis L, Figueiras O, Vittar N, Maronna E. Sífilis maligna en un paciente con infección por VIH. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 678-81.
- Corti M, Palmieri O, Maronna E. Sífilis secundaria maligna, forma clínica rupioide, en una enferma VIH positiva. Rara presentación de la lúes secundaria. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Argent Dermatol* 2014; 95: 22-6.

En lo que atañe a la creatividad los pensadores pueden ser clasificados en las siguientes especies: *a) críticos destructivos*, es decir, personas capaces de encontrar errores en el trabajo ajeno pero incapaces de reemplazar lo viejo y deteriorado por algo nuevo y mejor; *b) aplicadores*: individuos capaces de utilizar las teorías y las técnicas existentes para la solución de problemas específicos sean cognoscitivos o prácticos; *c) perfeccionadores*, críticos constructivos que son capaces de extender o refinar los instrumentos conocidos, aunque siguiendo las mismas líneas generales, y *d) creadores* de problemas nuevos, conceptos nuevos, teorías nuevas, métodos nuevos e incluso nuevas maneras de pensar. La ciencia, la técnica y las humanidades los necesitan a todos.

Mario Bunge (1919-2020)

Intuición y razón. Buenos Aires: Sudamericana, 1996; p 161