

## Sífilis

Syphilis

María Isabel Arredondo Ossa<sup>1</sup>

Recibido: Noviembre 23 de 2006

Aceptado: Febrero 14 de 2007

Beatriz Orozco<sup>2</sup>

### RESUMEN

**L**a sífilis es una patología conocida desde antiguas civilizaciones y continúa siendo un problema de salud pública. Se ha denominado la gran imitadora por la diversidad de manifestaciones clínicas, que dificultan su diagnóstico oportuno. Se hace una revisión de su historia, epidemiología, clínica, formas de diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Sífilis, biología, chancro, historia, tratamiento.

### SUMMARY

Syphilis is a well-known pathology from old civilizations that is a public health problem. It's known as the great imitator by the diversity of its clinical manifestations that masks an opportune diagnosis. We present is a review of its history, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment.

**Key Words:** Syphilis, biology, chancre, history, treatment

### HISTORIA

No está claro cuándo la humanidad tuvo conocimiento de esta patología, o de su agente causal, *Treponema pallidum*. Se conocen reportes de una afección llamada "lepra

venérea" en las poblaciones de Roma, Grecia y China, con manifestaciones clínicas similares a las de la sífilis; sin embargo, continúa la controversia sobre sus orígenes. Algunos postulan que proviene del Viejo Continente y que se originó como una treponemosis tropical que se transmitía de persona a persona, y que al migrar a Europa, con la presencia de estaciones y épocas de frío intenso, se volvió de transmisión sexual. La otra teoría afirma que proviene de América y se basa en el hallazgo de fósiles con lesiones sífilíticas que datan de las épocas previas a la llegada de Colón y que no se han encontrado en Europa para la misma época. Sabemos que cuando Colón volvió a Europa en 1493, después del descubrimiento de América, existía la preocupación del contagio de la enfermedad a su tripulación por nativos de Haití, e incluso que él mismo padecía sífilis y que su muerte fue secundaria a un compromiso terciario aórtico. Muchos de estos marineros lucharon en la guerra de Alfonso II de Nápoles contra Carlos VIII de Francia e infectaron a mujeres de Nápoles, las que, a su vez, infectaron a mercenarios de la Armada francesa provenientes de diferentes países, quienes se encargaron de diseminar la enfermedad a través de Europa. Posteriormente marineros portugueses bajo el mando de Vasco da Gama transmitieron la infección en Asia. Pero, independiente del sitio de donde viniera, la enfermedad alcanzó todo el mundo y en cada país adquirió un nombre: en Francia se conoció como prurito napolitano; en Rusia, como enfermedad polaca; y en Italia, como *morbos gallicus*. Se cree que tomó su nombre por un pastor afectado llamado Syphilus, en 1530, sobre el cual el médico y poeta Fracastorius publicó su tercer libro de poemas *Sífilis Morbos Gallicus*, como una enfermedad de castigo para blasfemos, con detalles del período de incubación, síntomas, prevención y tratamiento.<sup>1</sup>

Pero sólo en 1880 J. Hutchinson describió la triada de sífilis congénita: queratitis, laberintitis y anomalías dentarias. Posteriormente Fritz Schaudim demostró en 1905 que el *Treponema pallidum pallidum* era el causante de la enfermedad; al año siguiente, Wasserman y colaboradores dieron a conocer las primeras pruebas serológicas no treponémicas (reagina) para el diagnóstico. En 1910 Ehrlich sintetizó en su laboratorio productos químicos capaces de

1. Residente de primer año Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín

2. Dermatóloga, docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín

Correspondencia: María Isabel Arredondo Ossa.

Calle 45ff No. 77-93. Tel.: 413 8134

E-mail totica@epm.net.co

## Educación médica continuada

destruir el microorganismo: el salvarsán arsenical (llamado compuesto número 606), el que se convirtió en el agente terapéutico de uso habitual.<sup>2</sup> En 1933 John Nelson genera pruebas serológicas específicas para *treponema*. En 1943 John Mahoney reporta que la penicilina cura la sífilis, medicamento que desde entonces adquiere gran popularidad y se ha dicho incluso que personajes como Hitler, Al Capone, Nietzsche, Paul Gauguin, Oscar Wilde, Toulouse Lautrec y Manet tuvieron la patología con manifestaciones de encefalitis como sífilis terciaria.<sup>3</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

A inicios del siglo xx, 10% de la población de Estados Unidos y Europa tenía sífilis. Durante la Primera Guerra Mundial, el 13% de los militares norteamericanos reclutados padecían la enfermedad, razón por la cual en la Segunda Guerra Mundial las Fuerzas Armadas realizaron campañas preventivas con educación, control de la prostitución, distribución de condones y disponibilidad de tratamiento inmediato. Pero sólo con la disponibilidad de la penicilina la incidencia disminuyó dramáticamente, hasta alcanzar los niveles más bajos en el año 2000. Sin embargo, la enfermedad ha tenido aumentos graduales con picos aproximadamente cada 10 años. Durante toda la historia se han visto afectadas diferentes poblaciones. Inicialmente el compromiso era mayor en la población masculina; para el año 2000 la relación hombre-mujer era casi igual, y para el año 2003 la relación hombre: mujer era de 3:1. El compromiso en las diferentes razas también ha variado en los últimos veinticinco años, así: en 1981 existía una proporción entre raza negra y blanca de 13.2:1, para 1993 era de 6.2:1, y 5.2:1 en el 2003. Esto nos demuestra que la enfermedad afecta a todas las razas, géneros y edades.<sup>1,4</sup> En 1982 se presumió que el aumento de casos se debió a un incremento de los hombres que tenían sexo con hombres; a este mismo factor de riesgo se le atribuyó la epidemia del 2003, así como al uso de anfetaminas, historia de otras enfermedades de transmisión sexual, y positividad para VIH. En los noventa la mayor parte de casos se encontraron en personas de raza negra heterosexuales.<sup>5</sup> Actualmente continúa siendo un problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud estima en 12 millones los nuevos casos anuales; de éstos, más del 90% ocurren en países en desarrollo.

### ETIOLOGÍA

La causa de la sífilis es el *Treponema pallidum*, llamado así porque simula una hebra enrollada y por su color (*palli-*

*dum*); pertenece al orden Spirochaetales, familia Spirochaetaceae, género *Treponema*, especie *pallidum*, que incluye seis organismos no patógenos para los humanos y cuatro patógenos, entre los que están las subespecies *pallidum* que causa la sífilis venérea, la subespecie *endemicum* que causa la sífilis endémica y las subespecies *pertenue* y *carateum*. Estas cuatro subespecies son indistinguibles, con más de 95% de DNA concordante. Mide de 6 a 15 micras de longitud y 0.10 a 0.18 micras de ancho, con 6 a 14 espirales regulares juntas, con extremos que terminan en punta. Su reducida dimensión hace que no sea detectable bajo microscopía de luz sin tinción de plata, pero bajo campo oscuro simula un resorte. Su movimiento le facilita la penetración a los tejidos y es característico de los *Treponemas* virulentos; sin embargo, en medios líquidos carece de locomoción y esto lo diferencia de otras bacterias saprofitas. Es considerado microorganismo anaerobio y está incapacitado para hacer la biosíntesis de cofactores enzimáticos y ácidos grasos, los que consigue de su huésped.

La espiroqueta tiene tres componentes: un protoplasma central que contiene organelas responsables del metabolismo, y el genoma, con un solo cromosoma circular recientemente secuenciado con 1.138.006 pares de bases;<sup>6</sup> 55% de éstas se cree que desempeñan una función biológica, 28% se presume que son nuevos genes y 17% son hipotéticamente proteínas; el 5% (57 pares de bases) codifican 18 transportadores específicos; carece de genes que codifiquen la superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa que protegen contra la toxicidad por oxígeno; por eso sobrevive mejor en ambientes anaerobios. Tiene 36 genes que codifican proteínas de la estructura flagelar; además posee de seis a ocho estructuras filamentosas llamadas filamentos axiales, responsables del movimiento que hace sobre su eje, una envoltura externa de heteropolímeros peptidoglicanos que lo preservan de daño y filtran moléculas grandes, una capa externa amorfa que lo protege de fagocitosis, y tiene escasez de proteínas integrinas transmembrana que estimulan anticuerpos específicos; esto le facilita evadir la respuesta inmune.<sup>7</sup>

No ha sido posible cultivarlo *in vitro*. Se conserva con virulencia en células de testículo de conejo; es lábil al medio ambiente, muere por desecación, y a temperaturas superiores a 41 grados centígrados. Tiene una replicación *in vivo* cada 30 horas en promedio.<sup>8</sup>

### PATOGÉNESIS - HISTORIA NATURAL

Lo que hoy conocemos de la historia natural de la sífilis se origina en dos grandes estudios prospectivos y uno re-

trospectivo. El estudio de Oslo, realizado entre 1890- 1910; el estudio de Rosahn, que revisó todas las autopsias de la universidad de Yale entre 1917- 1941; y el de Tuskegee, realizado en 1932 en los Estados Unidos,<sup>9</sup> en 412 hombres afroamericanos con sífilis a los que se les negó el tratamiento, y que fueron seguidos por cuarenta años.<sup>10</sup> Los tres estudios concluyen que el 15-40% de los pacientes con sífilis sin tratamiento desarrollan complicaciones tardías; la población afroamericana desarrolló más complicaciones cardiovasculares, mientras que los de raza blanca tuvieron más compromiso neurológico.<sup>11</sup>

Se presume que el *T. pallidum* penetra a través de la piel no intacta. En el estudio de Matguson *et al* se demostró que la inoculación intracutánea de dos treponemas producía lesiones positivas en el campo oscuro en el 47% de los casos y se incrementaba al 71-100% cuando se inoculaban de 20 a 2.000 microorganismos, respectivamente. El período de inoculación varía según el tamaño del inóculo, con aparición en minutos en linfáticos y diseminación en pocas horas a todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central y el humor acuoso, áreas conocidas por algunos como "santuarios".

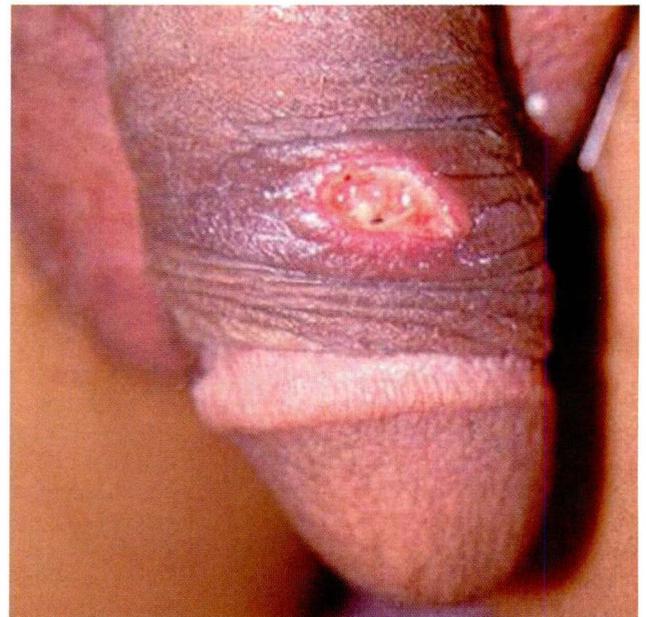
La transmisión por transfusiones de sangre se ha documentado y fue motivo de gran preocupación en el pasado siglo. La enfermedad se presenta entre 1-4 semanas luego de la transfusión con manifestaciones de secundarismo sifilítico, más pronunciado en las extremidades. El último caso reportado fue en 1966 en Estados Unidos. La erradicación de esta forma de transmisión se debe al almacenamiento de la sangre a bajas temperaturas, a los estudios epidemiológicos y a los exámenes habituales realizados en la sangre de los donantes.<sup>12</sup> En Colombia el decreto 1571 de 1993, que reglamenta el funcionamiento de los bancos de sangre, establece que es obligatorio realizarles a todas las unidades de sangre recolectadas pruebas serológicas para sífilis.<sup>13</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### SÍFILIS PRIMARIA

Una tercera parte de los contactos con sífilis temprana desarrollan la enfermedad, que tiene un período de incubación de 3 a 90 días (promedio de tres semanas); éste es inversamente proporcional al tamaño del inóculo. La manifestación clásica es el chancro: una lesión que inicia con una pápula que se eroda y luego se ulcera; es indurada, no dolorosa, con base limpia, de bordes elevados,

lisos y bien definidos, localizada en el sitio de inoculación, generalmente única y de 0.3 cm a 3 cm; esta combinación tiene una sensibilidad de 31% y una especificidad de 98%.<sup>2</sup> (Figura 1). La induración es el signo más específico y ocurre en el 47% a 92% de los pacientes. Aunque el dolor es poco común se ha reportado en el 36% de los pacientes. Ocurren linfadenopatías regionales en más del 80% de los pacientes; éstas son ipsilaterales al chancro, indoloras y surgen en la primera semana luego de la aparición de la úlcera.



**Figura 1. Sífilis primaria: Úlcera indurada de base limpia**

En los hombres los sitios comúnmente afectados son el pene, más específicamente el glande, la corona del glande del pene y el prepucio; localizaciones anorrectales son frecuentes en homosexuales y simulan una fisura anal. En las mujeres se localiza en los labios mayores, los labios menores y el periné.<sup>14</sup> Manifestaciones extragenitales ocurren en 2% a 4% de los pacientes, con poca induración basal, son muy dolorosas y comprometen en un 40%-70% la boca, y de éstas una quinta parte se localizan en los labios; otros sitios son los dedos, los bordes de la lengua y la lengua.<sup>15</sup>

Otras manifestaciones son el chancro pagodéxico: úlcera necrótica, profunda, rojo brillante, con exudación, causada por infección secundaria y asociada a inmunosupresión; y el chancro hipertrófico, que simula un tumor exofítico con induración. Los chancros múltiples se han reportado en el 16% de los pacientes de sífilis primaria.<sup>1</sup>

## Educación médica continuada

Sin tratamiento el proceso se resuelve en 1-6 semanas y con tratamiento, en 1-2 semanas sin dejar cicatriz.

### SÍFILIS SECUNDARIA

Luego del período primario surgen lesiones de secundarismo sífilítico 2 a 12 semanas después de la aparición del chancro, aunque hay reportes de lesiones mucho más tardías. En el 15%-30% de los casos la lesión inicial persiste. El 60% de los pacientes con lesiones de lues avanzada niegan la existencia de secundarismo, y una cuarta parte refieren no haber tenido chancro. Algunos estudios han usado la PCR para detectar *T. pallidum* en las lesiones de piel de sífilis secundaria, e indican que éste invade directamente la piel y desencadena un abundante infiltrado de células T y de macrófagos que lo degradan; lo que muestra que estas lesiones no son producto de una reacción alérgica, sino de la invasión directa<sup>16</sup> con una variedad de síntomas entre los que están: malestar, cefalea, pérdida de peso, lagrimeo, fiebre, pérdida de apetito, prurito, mialgias, artralgias, odinofagia, asociados a compromiso de otros órganos y a manifestaciones dermatológicas.<sup>17</sup> El 50-80% de los pacientes presentan adenopatías generalmente indoloras, generalizadas, que preceden las manifestaciones en la piel y que comprometen en orden descendente de frecuencia las regiones suboccipital, cervical, auricular posterior y epitroclear. El 36% de los pacientes tienen compromiso faríngeo; 19%, genital; 10%, en el sistema nervioso; 4%, ocular y 0.2%, en las vísceras. La piel es el órgano más afectado en el 81% de los pacientes. La enfermedad inicia como una erupción generalizada, indolora, no pruriginosa, que puede comprometer además las mucosas; es de color cobre, más intenso en la periferia que en el centro; es bilateral, simétrica, y compromete con mayor frecuencia los miembros superiores y el tronco que el abdomen y los miembros inferiores.<sup>1</sup>

A continuación se hace una descripción de los diferentes tipos de lesiones encontradas en la piel.

#### 1. **Máculas:** Pueden ser de dos tipos:

- a) Erupción macular (Roséola sífilítica): Son muy variables, van de color rosa pálido a violáceas, más pigmentadas en el centro; con el tiempo pueden tomar una tonalidad café, son redondas o elípticas, de 4 mm a 8 mm de diámetro, de límites mal definidos; desaparecen a la digitopresión; generalmente localizadas en el tronco, los hombros y las extremidades, principalmente en las áreas flexoras; no comprometen la cara. Es la lesión hallada con mayor frecuencia (Figura 2). Pueden dejar al desaparecer una pigmentación posinflamatoria por algunos días, que simula una pitiriasis

versicolor.<sup>14</sup> El estadio macular precede a lesiones maculopapulares de tono cobrizo que comprometen las palmas, las plantas, los sitios flexores e incluso la cara y las mucosas oral y genital.<sup>17</sup>



Figura 2. Sífilis secundaria

- b) Leucomelanoderma sífilítico: Descrita por Hardí en 1854, se caracteriza por lesiones pigmentarias que generalmente aparecen seis meses después del inicio de la enfermedad. Es más frecuente en mujeres y se localiza en el cuello (collar venéreo), las mejillas y la espalda. Tiene tres formas de leucomelanodermia: macular, reticular y marmórea.<sup>14</sup>
2. Papulares: Aparecen en áreas de fricción; han sido divididas en pequeñas y grandes pápulas. Las pequeñas varían en color según la pigmentación de la piel y se localizan en cualquier sitio, predominantemente en el tronco y las superficies flexoras. En los bordes del cuero cabelludo son llamadas “corona de Venus” y en el cuello se han denominado “collar de Venus”. Pueden adoptar una configuración anular, descrita como “arcos que no cierran”; suelen simular una miliaria o adoptar una configuración psoriasiforme que se diferencia por la ausencia de signo de Auspitz, liquenoide con lesiones aplanadas que semejan liquen plano, de predominio en la espalda, el tronco superior y los brazos. También se pueden presentar lesiones foliculares o seudovesiculares que varían en tamaño y color y pueden ser pruriginosas

por la descomposición del sudor. Predominan en la espalda, el tronco superior y los brazos.<sup>17</sup>

El condiloma lata: Son lesiones papulares en áreas húmedas que resultan de la coalescencia de pápulas maceradas, con exudado mucoso, planas, con centro excoriado, elevadas o verrucosas, que simulan una coliflor, con apariencia gris o rojo café y mal olor. Se presenta en áreas de intertrigo: genitales, anales, menos comunes en la boca, los interdigitales y las axilas.<sup>18</sup>

3. Pustulares: Son menos comunes que las maculares y papulares. Indoloras, flácidas, rodeadas por halo inflamatorio; tienden a ser agrupadas, con predilección por la cara, la nariz y la región palmoplantar. Pueden ser acneiformes, variceliformes, impetiginizadas o simular un ectima.

4. Cambios en la mucosa: Puede haber eritema difuso en el paladar, la úvula, la lengua y puede diseminarse a la laringe. Parches en mucosa cubiertos por una delgada membrana están presentes en el 5-20%; lesiones papulares, ulcerosas o erosivas que pueden comprometer los labios, la mucosa o la lengua, o simular una leucoplasia vellosa oral en pacientes seronegativos para HIV. El compromiso de la mucosa genital es más común en mujeres con máculas, pápulas úlceras o condilomas que desaparecen en 2-3 semanas.<sup>17</sup>

5. Cambios en el pelo: En el cuero cabelludo, las pestañas, las cejas, la barba o cualquier sitio de la superficie corporal se puede presentar alopecia, generalmente en parches y difusa. Las tres formas de alopecia son: difusa, cicatricial o en apolillado. Denominada por algunos como de "barbero aficionado".<sup>14-15</sup>

6. Cambios en las uñas: Se ha descrito compromiso de la placa ungueal o de los tejidos periungueales con paroniquia sifilítica.<sup>15</sup>

7. Sifilis nodular: Aparición poco común con placas y nódulos de aspecto granulomatoso, que pueden localizarse en la piel o en las mucosas (Figura 3). Hay casos reportados incluso en la lengua en un paciente VIH positivo.<sup>19</sup> Dentro de esta manifestación se incluye la sifilis maligna, una forma rara de presentación, de rápida progresión, encontrada en el 0.64% de los casos de sifilis, que se caracteriza por pródromos de fiebre, cefalea y mialgias seguidos de lesiones polimorfas tipo pápulas, placas, nódulos y vesiculopústulas con tendencia a ulceración, cubiertas por costra, con compromiso común de la cara y del cuero cabelludo. La asociación más común es a hepatitis; sin embargo, se han descrito espiroquetas

en músculos y páncreas.<sup>20</sup> Responde rápidamente a tratamiento antibiótico.<sup>21</sup>



Figura 3. Sifilis secundaria nodular

#### Otras manifestaciones

- Vesiculares: Con base eritematosa, sin areola inflamatoria. Pueden aparecer en cualquier sitio como lesiones de transición.
- Corimbiformes: Grandes placas con pequeñas lesiones satélites. El prurito está presente en el 8-42% de los casos, y sanan sin tratamiento, sin cicatriz, en 2 a 10 semanas.<sup>14-15</sup>
- Hepatitis: Subclínica en el 10% de los pacientes; ocasionalmente se detecta ictericia.<sup>22</sup>
- Síntomas neurológicos: Presentes en el 1-2% de los pacientes con meningismo, meningitis, cambios de comportamiento, compromiso de pares craneales, nistagmus, sordera, debilidad, hiporreflexia. Algunos reportes señalan que el 40% de los pacientes tienen anomalías en el líquido cefalorraquídeo asintomáticas, entre las que están: aumento de leucocitos y proteínas, VDRL positivo, presencia de treponemas.<sup>17</sup>
- Musculoesqueléticos: Dolor local, eritema, tumefacción, artritis subaguda o crónica que compromete grandes articulaciones, artralgias y lesiones osteolíticas; presentes en el 4-9% en estudios imagenológicos.<sup>23</sup>
- Oculares: Iritis, uveítis anterior.
- Renales: Glomerulonefritis, síndrome nefrótico, reversibles con tratamiento.<sup>15</sup>

### **SÍFILIS LATENTE**

Es un período asintomático entre la desaparición del secundarismo y el compromiso terciario. Se presenta sin hallazgos clínicos; la única evidencia de enfermedad son las pruebas serológicas reactivas. Puede permanecer indefinida, tener una recaída de sífilis secundaria que ocurre en el 25% de los pacientes no tratados, en el 90% de los casos en el primer año, y en el 95% en dos años; o progresar a un estadio terciario. La duración de la infección la determinan la historia clínica y serologías anteriores y divide este período en latente temprano, cuando es de menos de un año, y tardío cuando es de más de un año. Si estos datos no se conocen es un período latente indeterminado.<sup>17</sup>

### **SÍFILIS TERCIARIA**

Se caracteriza por el desarrollo de lesiones destructivas sin formación de cicatriz; ocurren décadas después de la infección y tienen tres formas:

1. Gomas: Denominada sífilis benigna, porque es raro que cause dolor o muerte. Pueden comprometer cualquier sitio, pero los más afectados son la piel, el hueso y el hígado; se desarrollan entre 1 y 46 años después de las lesiones secundarias. En la piel son nodulares, noduloulceradas o gomatosas, distribuidas en grupos asimétricos; algunas pueden tener configuración anular. El crecimiento es lento y las localizaciones más frecuentes son en la cara, el tronco y las extremidades; pueden ulcerarse y dejar al sanar una costra central. Las lesiones óseas producen cambios en el periostio y comprometen el paladar duro (con perforación), el septo nasal (nariz en silla de montar), la tibia y la clavícula; también se han reportado en la mucosa del tracto digestivo.<sup>1-17</sup>
2. Cardiovascular: Es concomitante con neurosífilis en el 40% de los casos. Usualmente ocurre entre 11 y 30 años después de la lesión inicial. La forma de presentación más común es la aortitis, que generalmente compromete la aorta ascendente; puede ser asintomática o cursar con dolor esternal (20%). Otras manifestaciones clínicas son falla cardíaca (25%), insuficiencia aórtica, con estenosis coronaria (20%) que se manifiesta con angina, y ocasionalmente con infarto agudo de miocardio. La formación de aneurismas es menos común y son sintomáticos en el 5-10% de los pacientes; la mayoría de éstos son saculares en la aorta ascendente.<sup>15</sup>
3. Neurosífilis: La invasión de las espiroquetas al sistema nervioso central puede tomar varios cursos:

- Resolución espontánea o neurosífilis asintomática, con anomalías en el líquido cefalorraquídeo sin síntomas. Se presenta generalmente entre 12 y 18 meses después de la infección.
- Meningitis aséptica: se presenta seis meses después de la infección e inicia con la erupción del secundarismo. Son frecuentes la cefalea, la confusión, las náuseas y el compromiso de pares craneanos.
- Sífilis meningovascular: corresponde al 10% de los casos; inicia entre 4 y 7 años después de la infección primaria, con encefalitis difusa, cambios de personalidad, vértigo e insomnio.
- Sífilis parenquimatosa con parálisis o tabes dorsal: se presenta más en hombres, con un período de incubación de 5 a 25 años y con síntomas de demencia. El Tabes Dorsalis se manifiesta con lesiones gomatosas en las raíces dorsales y en las meninges, cambios distróficos de las fibras del nervio óptico, disminución de neuronas, que llevan a dolor, parestesias, cambios pupilares, dolor abdominal y vómito, entre otros.<sup>24</sup>

### **SÍFILIS CONGÉNITA**

Es el resultado de la transmisión perinatal del treponema de forma transplacentaria o vertical cuando en el canal del parto hay lesiones infecciosas. En la primera forma la probabilidad de infección depende de los niveles de espiroquetas en la sangre materna, y del estadio de la enfermedad en la madre: si tiene sífilis primaria es del 70% al 100%, del 40% cuando tiene latente temprana y del 10% para latente tardía.<sup>25</sup>

El compromiso fetal se puede manifestar con abortos espontáneos usualmente después del primer trimestre, partos prematuros, muerte perinatal, bajo peso al nacer. Para los recién nacidos vivos las manifestaciones se dividen en: tempranas, cuando aparece en los dos primeros años de vida; y tardías, cuando aparece luego de los dos años.<sup>4</sup>

Entre las manifestaciones tempranas se encuentran: compromiso cutáneo (69%) con descamación (Figura 4), vesículas, ampollas, petequias y úlceras de predominio palmoplantar. Son muy infectantes y dejan deformaciones denominadas ragades. Hepatoesplenomegalia (71%), rinitis seropurulenta (30-60%), fiebre (42%), neumonitis, ascitis, seudoparálisis, leucocitosis (72%), anemia (58%), trombocitopenia (40%), periostitis y osteocondritis.

El compromiso tardío ocurre en el 40% de los pacientes que no reciben tratamiento y se caracteriza por destrucción



**Figura 4. Sífilis congénita**

del cartilago nasal (nariz en silla de montar), triada de Hutchinson: queratitis, sordera por compromiso del VIII par, y dientes de Hutchinson.<sup>26</sup>

Se considera caso de sífilis congénita al recién nacido, mortinato o aborto de madre con sífilis no tratada o tratada inadecuadamente, aunque no tenga manifestaciones clínicas, o todo niño con prueba treponémica reactiva para sífilis y uno de los siguientes: evidencia clínica al examen físico compatible, VDRL positivo en el LCR, fluorescencia reactiva para IgM treponémico, anomalías radiológicas en huesos largos compatibles con sífilis congénita.<sup>26,27</sup>

La evaluación de los recién nacidos con sífilis congénita sospechada o confirmada debe incluir: examen físico completo, pruebas serológicas cuantitativas no treponémicas, muestras de lesiones mucocutáneas, hemoleucograma completo con plaquetas, examen de líquido cefalorraquídeo, rayos X de huesos largos, radiografía de tórax, función hepática, uroanálisis, examen oftalmológico, imaginología de SNC, evaluación auditiva.<sup>27</sup>

## DIAGNÓSTICO

El *T. pallidum* no ha logrado ser cultivado con éxito; por su tamaño no se detecta a la microscopía de luz y es difícil de encontrar con las tinciones de rutina; por eso se han desarrollado métodos para detectar la infección y para el seguimiento. Se describen a continuación:

## EXAMEN DE CAMPO OSCURO

El exudado recolectado de lesiones de sífilis primaria o secundaria se examina con el objetivo de 45X y luego con aceite de inmersión con el objetivo de 100X. Se requieren  $10^5$  organismos por ml para la visualización, con una sensibilidad aproximada del 80%.

En sífilis primaria puede ser positivo antes de que las pruebas serológicas treponémicas sean reactivas. Sin embargo, se requiere personal entrenado. Si el resultado es negativo no se excluye el diagnóstico de sífilis y además no se puede diferenciar de otras espiroquetas saprofitas que pueden estar en sitios como la boca.<sup>27</sup>

## PRUEBAS NO TREPONÉMICAS

Descritas por Wasserman en 1906, quien inicialmente usó antígenos de hígado de neonatos que habían muerto de sífilis congénita. Ahora se sabe que el suero de pacientes con sífilis tiene anticuerpos IgG e IgM no específicos (no treponémicos), de función desconocida, dirigidos contra la cardiolipina, un fosfolípido presente en todas las membranas de los mamíferos. Estos se detectan 1 a 2 semanas después de la aparición del chancro. A la prueba actual, además de la cardiolipina, se agregan colesterol y lecitina (complejo reaginina) para facilitar la unión de los anticuerpos y aumentar la sensibilidad. Esta es la forma como se realizan el VDRL (Venereal disease research laboratory) y el RPR (Rapid Plasma Reagin)

VDRL: Se realiza calentando el suero, luego se mezcla con el complejo reaginina purificado y se observa en el microscopio la aglutinación; posteriormente los resultados reactivos se someten a diluciones seriadas para reportar el título (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, etc.).<sup>29</sup>

RPR: El suero no es calentado y se mezcla con el complejo reaginina carbón. Se realizan también diluciones para reportar los títulos obtenidos. La aglutinación puede ser observada de forma macroscópica.<sup>29</sup>

## Educación médica continuada

Los títulos de RPR no son equivalentes a los de VDRL; por eso para el seguimiento se debe seguir con la misma técnica, idealmente en el mismo laboratorio (Tabla 1).

### Causas de falsos positivos

Ocurren por anticuerpos no específicos hacia fosfolípidos como la cardiolípidina. Se reportan en el 5-20% de los casos. Deben sospecharse en títulos de menos de 1:8 que luego se hacen negativos. Algunas de las causas son: neumonía atípica, brucelosis, enfermedad hepática crónica, púrpura trombocitopénica idiopática, hepatitis, mononucleosis infecciosa, uso de drogas intravenosas, mieloma, poliarteritis nodosa, embarazo, fiebre reumática, endocarditis infecciosa, lupus eritematoso sistémico y linfogranuloma venéreo.<sup>28</sup>

### Causas de falsos negativos

Se dan en el 0.2-4% por una alteración de la proporción óptima de antígeno anticuerpo o "zona de equivalencia" para la aglutinación. Pacientes con títulos de anticuerpos muy elevados resultan en falsos negativos por un fenómeno denominado prozona; si hay un exceso de antígeno se denomina postzona. El fenómeno de prozona ha sido reportado en sífilis secundaria, mujeres en embarazo, pacientes con HIV, en estos últimos por una función alterada de las células B que lleva a una sobreexpresión de anticuerpos en respuesta al antígeno; debe corregirse realizando diluciones por encima de 1:16.<sup>30</sup>

### Pruebas treponémicas

Son usadas para confirmar el diagnóstico de sífilis. Miden anticuerpos específicos del huésped en respuesta a la infección por el *T. pallidum*.

FTA-ABS (Absorción de anticuerpos de fluorescencia treponémica). El suero del paciente se pasa por un cultivo de treponemas no patógenas, para remover anticuerpos para *T. pallidum* no específicos. Luego se une a *T. pallidum* muertos, sacados de cultivos de testículo de conejo, y se

agrega IgG fluorescente. La intensidad de la fluorescencia se describe en una escala de 0 a 4+. Cero (0) es negativo, 1 debe ser reevaluado y resultados de 2+ o mayores se consideran positivos. Puede ser negativo hasta en el 20% de sífilis muy temprana. No es una prueba cuantitativa, es subjetiva y se han reportado falsos positivos en edades avanzadas, brucelosis, cirrosis, herpes genital, lepra, mononucleosis infecciosa, embarazo, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico y malaria.<sup>28</sup>

TPHA (Hemoaglutinación de *T. pallidum*). Se usan antígenos derivados de tinciones de Nichols de *T. pallidum* y se mezclan con suero que sí contiene anticuerpos antitreponémicos; resulta en aglutinación. Su sensibilidad disminuye en sífilis primaria.

MHA: (Microhemoaglutinación de *T. pallidum*). La reacción anterior se realiza en micropipetas.

## CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

El chancro inicial se caracteriza por una hiperplasia epidérmica, con infiltrado de neutrófilos y linfocitos histiocitarios dérmicos; el epitelio es ulcerado con hiperplasia pseudoepiteliomatosa en la dermis adyacente e infiltrado neutrofilico; la induración es por la cantidad de sustancia mucoide; la tinción de plata de Warthin Starry puede facilitar la visualización del organismo en cortes tisulares.

Las lesiones secundarias tienen apariencia variable y dependen de la morfología clínica. Las lesiones maculares no son características y pueden mostrar un infiltrado linfocitos histiocitario perivascular con pocas células plasmáticas, con epidermis normal. Las lesiones papulares muestran un infiltrado perivascular superficial y profundo con distribución en banda. Los plasmocitos son más evidentes y pueden acompañarse de paraqueratosis, acantosis, espongiosis y exocitosis. El aumento de la pared de los vasos sanguíneos es característico. Puede observarse un infiltrado prominente perifolicular y alrededor de las glándulas sudoríparas. Ocasionalmente hay queratinocitos necróticos.

**Tabla 1:** Sensibilidad de pruebas serológicas para sífilis en diferentes estadios

Prueba	Primaria	Secundaria	Latentea	Tiempo
VDRL	59-87%	99-100%	37-94%	30 min.
RPR	75-86%	99-100%	70-73%	30 min.
FTA- ABS	81-100%	99-100%	95-98%	90 min.

La extravasación de eritrocitos puede observarse en las lesiones papulares pero no es un hallazgo constante. En este estadio el número de organismos es limitado y puede identificarse con tinciones de plata o inmunohistoquímica. La variante granular se asocia a histología granulomatosa o pseudolinfomatosa.

La sífilis tardía tiene granulomas histiocíticos mal delimitados con células gigantes multinucleadas. Las lesiones comatosas tienen necrosis central similar a caseificación, rodeadas por células plasmáticas y linfocitos con fibrosis.<sup>31</sup>

**NUEVAS TÉCNICAS**

Métodos como el Western Blot se han evaluado como alternativas de pruebas confirmatorias; se han comparado con el FTA-ABS, encontrándose que tiene una especificidad y una sensibilidad mayor.<sup>32</sup>

Se han desarrollado pruebas diagnósticas en saliva en busca de IgG específica para *T. pallidum*, que han mostrado ser cómodas, rápidas, con altas tasas de sensibilidad y especificidad.<sup>33</sup> Otras pruebas rápidas que usan sangre

obtenida con lanceta luego de la punción del dedo han mostrado tener alta sensibilidad y especificidad<sup>34</sup> sin embargo no han sido aprobadas como métodos diagnóstico por la FDA.<sup>35,36</sup>

**TRATAMIENTO**

La eficacia de la penicilina para el tratamiento de la sífilis se ha proclamado por años; sin embargo las recomendaciones actuales son basadas en extrapolación de estudios, con limitada experiencia clínica (Tabla 2). En estudios *in vitro* se ha demostrado que se necesitan niveles superiores a 0.018 miligramos /litro de penicilina en sangre por más de 10 días para matar el microorganismo en la sífilis temprana. Estos niveles no son logrados por la penicilina benzatínica. Además, el microorganismo ha sido aislado del sistema nervioso central en pacientes con sífilis primaria, y la penicilina benzatínica no alcanza el CNS. Sin embargo, es el tratamiento de elección en la actualidad. Se requiere retratamiento en 1 de 33 casos y 1 de 333 a 1.000 pacientes tratados de forma adecuada desarrollan neurosífilis. Esto ha hecho que muchos clínicos adopten tratamientos combinados, especialmente en pacientes inmunosuprimidos.<sup>35</sup>

**Tabla 2: Esquemas de tratamiento para sífilis:<sup>37</sup>**

Estadio de la enfermedad	Primera opción	Esquemas alternos
<b>Primaria, secundaria, latente temprana &lt; 1 año</b>	- Penicilina benzatínica 2.400.000 unidades intramusculares, dosis única	- Penicilina procaínica 1.200.000 U/IM/día por 10 días.  <b>ALÉRGICOS:</b> - Desensibilización - Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 14 días - Tetraciclinas 500 mg cada 6 horas por 14 días
<b>Sífilis tardía &gt; 1 año sin signos de infección treponémica</b>	- Penicilina benzatínica, 2.400.000 unidades IM semanal por tres semanas	- Doxiciclina, 100 mg cada 12 horas por 30 días - Tetraciclinas, 500 mg cada 6 horas por 30 días
<b>Sífilis terciaria, VIH, inmunosupresión o sospecha de neurosífilis</b>	- Penicilina cristalina, 4 millones de unidades IV cada 4 horas por 10-14 días.	- En alérgicos: - Desensibilización

## SEGUIMIENTO

En sífilis temprana o congénita, control con VDRL a los 3, 6 y 12 meses. Debe haber una disminución de 4 veces los títulos de VDRL a los 6 meses. Si no es así, considere reinfección, VIH y punción lumbar. Deben ser no reactivos en un año en la sífilis primaria y dos años después en la sífilis secundaria.<sup>29</sup>

## TRATAMIENTO ADECUADO

Títulos iguales o menores a 1:2 al año de tratamiento. Esto no se cumple en algunos pacientes, especialmente en inmunosuprimidos.<sup>37</sup>

## AGRADECIMIENTOS

Doctora Beatriz Orozco por Figuras 1-2

Doctora Mónica Gaviria por Figura 3

Doctora Luz Marina Gómez por Figura 4

Doctora Ángela Restrepo por su asesoría en el artículo

## BIBLIOGRAFÍA

1. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12:187- 09.
2. Tramont E. The impact of syphilis on humankind Infection Disease. *Clinics North America.* 2004; 18:101-10.
3. Retief F.P. Did Adolf Hitler have syphilis? *South African Medical Journal.* 2005;95:750-56.
4. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Trans Dis.* 2005; 32(10 Suppl): s4-10.
5. Goh B. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect.* 2005 ; 81: 448- 52.
6. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R et al. Complete Genome Sequence of *Treponema pallidum*, the Syphilis Spirochete. *Science.* 1998; 281:375-88.
7. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19 (1):29-49.
8. Bourell KW, Schulz W, Norgard MV, Radolf JD. *Treponema pallidum* rare outer membrane proteins: analysis of mobility by freeze-fracture electron microscopy. *J Bacteriol.* 1994; 176(6):1598-608.
9. Taylor MB. Tuskegee revisited. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(8):467-68.
10. White RM. Effects of untreated syphilis in the negro male, 1932 to 1972: a closure comes to the Tuskegee study, 2004. *Urology.* 2006; 67(3): 654.
11. Peeling R, Hook EW 3rd. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited *J Pathol.* 2006; 208 (2): 224-32.
12. Schmidt PJ. Syphilis, a disease of direct transfusion. *Transfusion.* 2001;41 (8):1069-71.
13. Decreto 1571 de 1.993. [www.presidencia.gov.co](http://www.presidencia.gov.co).
14. Fiumara N, Infectious Syphilis. *Dermatologic Clinics.* 1983 1 (1):3-151.
15. Dourmishev LA. Syphilis: uncommon presentations in adults. *Clinics Dermatol.* 2005; 23 (6): 555-564 .
16. Wenhai L, Jianzhong Z, Cao Y. Detection of *Treponema pallidum* in skin lesion of secondary syphilis and characterization of inflammatory infiltrate. *Dermatology.* 2004; 208 (2): 94- 7.
17. Baughn R. Secondary Syphilitic Lesion. *Clinical Microbiology Review.* 2005; 18 (1): 205-16.
18. Rosen T, Hwong H. Pedal interdigital condylomata lata: a rare sign of secondary syphilis. *Sex Transm Dis.* 2001;28 (3):184- 6.
19. Dalmau J, Alegre M, Sambeat MA, Roe E, Peramiquel L, Alomar A Syphilitic nodules on the tongue. *Journal American Academy Dermatology.* 2006; 54 (2 Suppl):59-60.

20. Watson K. Lues maligna. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29 (6):625-7.
21. Kumar B, Gupta S, Muralidhar S. Malignant syphilis: a review. *AIDS Patient Care STDS.* 1998; 12 (12):921-5.
22. Ridruejo E, Mordoh A, Herrera F, Avagnina A, Mando OO. Severe cholestasis hepatitis as the first symptom of secondary syphilis. *Dig Dis Sci.* 2004; 49 (9): 1401- 2.
23. Colmegna I, Koehler JW, Garry RF, Espinoza LR.. Musculoskeletal and autoimmune manifestations of HIV, syphilis and tuberculosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18 (1):88-95.
24. Sanchez M. Syphilis. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S editores. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6a ed. McGraw p Hill; 2003. 2163-87.
25. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment *Bull World Health Organ.* 2004; 82(6):433-8.
26. Londoño A, Orozco B. Sífilis congénita. En: Betancur J, Correa A editores. *Manual de VIH/SIDA y otras infecciones de transmisión sexual.* 1ª edición. Medellín. Fondo Editorial CIB; 2005. 225-30.
27. Clyne B, Jerrard DA. Syphilis testing. *J Emerg Med* 2000; 18(3):361-67.
28. Brown D, Frank JE. Diagnosis and Management of Syphilis. *American family physician* 2003;68 (3):283-90.
29. Smith G, Holman RP. The Prozone Phenomenon with Syphilis and HIV-1 Co-infection. *South Med J.* 2004; 97(4) :379-82.
30. Calonje E, Neill S. Diseases of the genital skin. En: McKee P, Calonje JE, Granter S editores. *Pathology of the skin.* 3ª edición. Elsevier; 2005. 494-01.
31. Backhouse JF, Nesteroff SI. *Treponema pallidum* western blot: Comparison with the FTA-ABS test as a confirmatory test for syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001; 39 (1):9-14.
32. Baguley SD, Horner PJ, Maple PA, Stephenson L. An oral fluid test for syphilis. *Int J STD AIDS.* 2005; 16 (4): 299-301.
33. Siedner M, Zapitz V, Ishida M, De La Roca R, Klausner JD. Performance of rapid syphilis tests in venous and fingerstick whole blood specimens. *Sex Transm Dis.* 2004;31 (9):557-60.
34. Tramont E . *Treponema pallidum* (Syphilis). En: Mandell G, Benett J, Dolin R editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases .* 6a ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. 2768-2783.
35. Warning on unapproved home test kits. *FDA Consum.* 2005; 39:5.
36. Hook EW 3rd, Peeling RW. Syphilis control - a continuing challenge. *N Engl J Med.* 2004; 351(2):122-4.

# *Sífilis*

## *Preguntas*

1. Con respecto a la sífilis congénita, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?:
  - A. Se da por transmisión transplacentaria, o por transmisión vertical.
  - B. Se divide en temprana cuando se manifiesta en los primeros 24 meses de edad; y tardía, cuando aparece luego de los 24 meses.
  - C. Todos los recién nacidos de madres con antecedentes de sífilis deben tener un VDRL.
  - D. El compromiso tardío se caracteriza por: queratitis, sordera por compromiso del VIII par, y anomalías dentales.
  
2. Con respecto a las pruebas diagnósticas utilizadas en sífilis marque la opción verdadera:
  - A. El cultivo de secreciones es un buen método diagnóstico en sífilis primaria, pero su sensibilidad y especificidad disminuyen en los otros estadios de la enfermedad.
  - B. Las pruebas treponémicas usan anticuerpos dirigidos contra la cardiolipina, un fosfolípido presente en todas las membranas de los mamíferos.
  - C. El fenómeno de prozona ocurre en el 15% al 25% de los pacientes con secundarismo y es debido a altos niveles de antígeno.
  - D. El RPR no es equivalente al VDRL; por eso, para el seguimiento se debe realizar la misma técnica, idealmente en el mismo laboratorio.
  - E. Cuando se reporta un FTA-ABS con títulos de 1:8 o menores, debe sospecharse un falso positivo.
  
3. Con respecto a la sífilis primaria es verdadero que:
  - A. El 90% de los contactos con sífilis temprana desarrollan la enfermedad.
  - B. El período de incubación es inversamente proporcional al tamaño del inóculo y va de 3 a 90 días (promedio de 3 semanas).
  - C. Las linfadenopatías regionales se han encontrado en menos del 20% de los pacientes.
  - D. En los hombres el sitio más afectado es el prepucio.
  - E. El chancro es una lesión ulcerada: no indurada, dolorosa, con base sucia purulenta, de bordes elevados, lisos y mal definidos.

4. Con respecto al *Treponema pallidum pallidum*, el agente causal de la sífilis, marque la opción verdadera:
  - A. Es considerado un microorganismo anaerobio.
  - B. Está incapacitado para hacer la biosíntesis de cofactores enzimáticos y ácidos grasos.
  - C. Tiene una replicación *in vivo* cada 30 horas en promedio.
  - D. A y C son correctas.
  - E. Todas son correctas.
  
5. Con respecto a las manifestaciones clínicas de la sífilis marque la opción falsa:
  - A. En el secundarismo el prurito está presente en el 8-42% de los casos.
  - B. El condiloma lata resulta de la coalescencia de pápulas maceradas en áreas húmedas.
  - C. En el secundarismo la piel es el órgano más afectado en el 81% de los pacientes.
  - D. El secundarismo sífilítico solo se manifiesta una vez y generalmente entre 2-12 semanas después de la aparición del chancro.
  - E. El chancro pagedénico ocurre por infección secundaria y se asocia a inmunosupresión.
  
6. Con respecto a los falsos positivos en pruebas diagnósticas no treponémicas marque la opción falsa:
  - A. Ocurren por anticuerpos no específicos hacia fosfolípidos como la cardiolipina.
  - B. Deben sospecharse en títulos de menos de 1:8.
  - C. Algunas de las causas reportadas son: neumonía atípica, brucelosis, enfermedad hepática crónica, púrpura trombocitopénica idiopática.
  - D. Se reportan en el 5-20%.
  - E. Todas las anteriores son verdaderas.
  - F. A, B y C son verdaderas.
  
7. La penicilina benzatínica a dosis única de 2.400.000 U/IM en paciente no alérgico, no embarazada, es el tratamiento de elección en:
  - A. Sífilis latente temprana (menor de un año)
  - B. Neurosífilis
  - C. Sífilis latente tardía (mayor de un año)
  - D. Paciente VIH positivo
  - E. Ninguna de las anteriores

8. Con respecto al seguimiento de los pacientes con sífilis marque la opción falsa:
- A. En sífilis temprana o congénita debe realizarse control con VDRL a los 3, 6, y 12 meses.
  - B. A los 6 meses debe encontrarse una disminución de 4 veces los títulos de VDRL inicial.
  - C. El VDRL debe ser no reactivo en un año en la sífilis primaria y dos años después en la sífilis secundaria.
  - D. A y B son correctas.
  - E. Todas son correctas.
9. Con respecto a la sífilis maligna marque la opción falsa:
- A. Presenta lesiones polimorfas en piel.
  - B. La mortalidad es del 70% aun con tratamiento antibiótico adecuado.
  - C. Generalmente se asocia a compromiso hepático.
  - D. Se presenta en el 0.64% de los pacientes.
  - E. Los pródromos de fiebre, cefalea y mialgias aparecen antes de las lesiones en piel y sistémicas.
10. En un paciente con sífilis primaria alérgico a la penicilina ¿cuál de las siguientes no es una opción de tratamiento?
- A. Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 30 días
  - B. Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 14 días
  - C. Tetraciclinas 500 mg cada 6 horas por 14 días
  - D. Desensibilización

**RESPUESTAS AL CUESTIONARIO DEL VOLUMEN 15 NÚMERO 1**

1:a, 2:b, 3:b, 4:c, 5:e, 6:d, 7:b, 8:d, 9:c, 10:e.