



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

REVISIÓN DE SÍFILIS OCULAR.

**REPORTE DE CASOS EN EL HOSPITAL FUNDACIÓN NUESTRA SEÑORA
DE LA LUZ .**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

P R E S E N T A:

Dr. Daniel Salas García

Asesores de tesis:

Dra. Teresa Valdez González

Jefe del departamento de Enfermedades inflamatorias oculares Hospital Oftalmológico Nuestra Señora de la Luz.

Dra. Stephanie Voorduin Ramos

Médico adscrito del departamento de Enfermedades inflamatorias oculares Hospital Oftalmológico Nuestra Señora de la Luz.

Dr. Ellery Marino López Star.

Médico adscrito del departamento de Enfermedades inflamatorias oculares Hospital Oftalmológico Nuestra Señora de la Luz.

Dr. Francisco Martínez Castro.

Médico adscrito del departamento de Enfermedades inflamatorias oculares Hospital Oftalmológico Nuestra Señora de la Luz.

México Distrito Federal agosto del 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos.

A todas las personas que con su apoyo, paciencia y enseñanza han logrado que pudiera alcanzar mis metas de una forma más sencilla. A la Dra. Campomanes por su confianza y ayuda desinteresada, a mis amigos, hermanos y especialmente al principal apoyo de mi vida, mis padres.

Índice

Datos históricos sobre la sífilis.	6
<i>Treponema pallidum.</i>	9
Historia natural de la enfermedad.	13
Sífilis congénita.	20
Sífilis y el paciente VIH positivo.	23
Métodos diagnósticos.	25
Manifestaciones oculares de la sífilis.	32
Tratamiento.	40
Objetivos.	43
Material y Métodos.	44
Resultados.	45
Discusión.	57
Conclusión.	58
Bibliografía.	59

Índice de figuras y tablas

Girolamo Fracastoro.	Fig. 1
Fritz Schaudinn y Enrich Hoffmann.	Fig. 2
Treponema pallidum por microscopía electrónica.	Fig. 3
Morfología del <i>treponema pallidum</i> subsp. <i>pallidum</i> por microscopía electrónica.	Fig. 4
Características de los Treponemas patogénicos.	Tabla 1
Chancro sifilítico.	Fig. 5
Sífilis secundaria donde se muestra erupción maculopapular en palmas y lesiones papulares de múltiples tamaños en espalda.	Fig. 6-7
Douglas Argyll Robertson.	Fig. 8
Manifestaciones clínicas de la Neurosífilis.	Tabla 2
Diagrama de la historia natural de la sífilis sin tratamiento.	Fig. 9
(a) Dientes de Hutchinson (b) Queratitis intersticial.	Fig. 10
Facies características de sífilis congénita.	Fig. 10.1
Manifestaciones Oculares y Faciales de la Sífilis congénita.	Tabla 3
Fotografía de microscopía de campo oscuro donde se puede observar al <i>Treponema pallidum</i>.	Fig. 11
Fotografía de inmunofluorescencia del <i>treponema pallidum</i>.	Fig. 12
Causas de falsos-positivos en exámenes serológicos para la sífilis.	Tabla 4
Sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas en diferentes estadios de la enfermedad.	Tabla 5
Detección del <i>treponema pallidum</i> pro PCR muestras aisladas en las diferentes etapas de la enfermedad.	Tabla 6
Opacidad central y superior en una queratitis sifilítica.	Fig. 13
Queratitis sifilítica y vasos fantasmas.	Fig. 14
Fotografía de fondo y fluorangiográfica con presencia de vasculitis.	Fig. 15
Fotografía de fondo con presencia de vitreítis y arteritis.	Fig. 16
Fotografía de fondo y fluorangiográfica con presencia de hiperemia de disco óptico y vasculitis.	Fig. 17
Fotografía de fondo de ojo con presencia de coriorretinitis placoide.	Fig. 18
Fotografía de fondo de ojo y fluorangiográfica con presencia de coriorretinitis placoide.	Fig. 19
Manifestaciones oculares en cada etapa de la sífilis.	Tabla 7
Tratamiento de la sífilis.	Tabla 8

Índice de figuras y tablas de la presentación de casos clínicos

CASO 1. Fluorangiografía OD. Se observa área de hiperfluorescencia en sector superior macular sin aumento en tiempos tardíos.	Fig. 1
CASO 1 Fluorangiografía OS. Se observa desde etapas tempranas hiperfluorescencia del nervio óptico y nivel de acúmulo en sector inferior macular.	Fig. 2
CASO 4. Ecografía modo A y B donde se observa eco en membrana de alta reflectividad compatible con desprendimiento de retina.	Fig. 3
CASO 4. Fotografía de fondo de ojo derecho en donde se observa zona blanquecina elevada en área macular, pliegues maculares y presencia de dilatación venosa.	Fig. 4
CASO 4. Fotografía de fondo de ojo izquierdo en donde se observa ligera palidez del nervio óptico y dilatación venosa.	Fig. 5
CASO 4. Fotografías de fondo de ojo derecho en donde también se observan zonas hipopigmentadas de bordes poco definidos temporal superior en periferia media.	Fig. 6
CASO 4. Fotografías de fondo de ojo izquierdo en donde se observan las mismas lesiones hipopigmentadas en región temporal inferior.	Fig. 7
CASO 4. Estudio fluorangiográfico de ojo izquierdo en donde se observa tinción perivascular en ramas terminales de la periferia media.	Fig. 8
CASO 4. Estudio fluorangiográfico de ojo derecho en donde se observa zona de hipofluorescencia en área macular en etapas tempranas, hiperfluorescencia perivascular periférica, en tiempos tardíos se observa hiperfluorescencia por acúmulo en región central.	Fig. 9
CASO 4. Fotografía de fondo de ojo derecho post tratamiento en donde se observa disminución del exudado en área macular.	Fig. 10
CASO 5. Estudio de OCT OD. Se observa en la fotografía de fondo de ojo pérdida de los bordes del NO y ligera hiperemia del mismo y presencia de líquido perimacular inferior.	Fig. 11
CASO 5. Fotografía de fondo de ojo que muestra perdida de los bordes del nervio óptico en región nasal.	Fig. 12
Demografía de los 9 casos, AV Inicial, síntomas y hallazgos oftalmológicos de importancia.	Tabla 1
Principales síntomas.	Tabla 2

Datos históricos sobre la sífilis

La sífilis ha recibido a través de la historia, diferentes nombres: el venéreo, pudendagra, éste fue dado por el historiador, matemático Gaspar de Torella en el año de 1497, este término de pudendagra como creación analógica del híbrido greco-latino usado por Plinio, mentagra, ya mencionado y utilizado por los partidarios de la antigüedad de la sífilis para referirse a ella², otros nombres son el mal francés, mal gálico, enfermedad de las bubas en España, púa de los indios, grande vérole en Francia, frenk pocken de los alemanes y los ingleses¹.

El término sífilis fue introducido por un médico veronés, profesor de filosofía y lógica, geógrafo, astrónomo y matemático: Girolamo Fracastoro (Fig. 1), el cual en 1530 publicó un extenso poema “Syphilis sive morbus gallicus”, en el que describe la enfermedad y propuso ese nombre en honor a un pastor de nombre Syphilo que fue castigado por el dios Apolo a sufrir la enfermedad por haber blasfemado en contra del dios Sol¹.



Fig 1. Girolamo Fracastoro.

En el siglo XIX, el nombre de sífilis fue adoptado definitivamente, proviene de las raíces griegas siph (cerdo) y philus (amor), es decir, amor, de ahí el nombre del héroe del libro de Fracastoro, utilizó también el término de lues o plaga, el cual incluyó en su libro de medicina *De Contagionibus* (Sobre las enfermedades contagiosas, Venecia 1584). En este texto Fracastoro registra que en esa época, en Italia y Alemania la sífilis es conocida como el “morbo francés”. En la antigüedad, Hipócrates, en su obra “Epidemias”, describió epidemias de sífilis y viruela en el Siglo V antes de nuestra era, mencionaba que “el mal se fijaba en las partes vergonzosas, en los pies y en las manos”. En la obra de Sucruta “Ayurveda” a principios de nuestra era, se mencionan las úlceras de los bubones de las ingles, las pústulas coloreadas de la cabeza y las erupciones palmares y plantares¹. La semejanza de las lesiones dermatológicas de la sífilis con otras descritas por los médicos antiguos autorizó a los hombres del Renacimiento a seguir un tratamiento a base de mercurio, metal ya probado en afecciones cutáneas, además era el metal de Venus. La relación de la enfermedad con la actividad sexual se advierte pronto, las lesiones en los genitales permiten ver una relación causal. La evidencia de esta relación causa efecto es la responsable de la denominación *morbus venereus* que acuña el francés Jacques de Bethencourt o la de *lues venérea* que propone Jean Fernel en 1555 que insiste en el carácter contagioso de la afección que se acompaña de úlceras².

Gracias a la Paleopatología, se estudiaron esculturas de cerámica donde se representa, con mucha probabilidad, a la sífilis. Los signos óseos encontrados en los esqueletos de México, Perú y Argentina sólo se explican por la sífilis. En el norte de Chile se encontraron seis individuos con tibia en hoja de sable. Existe también la teoría colombina, que sitúa el origen de la sífilis en el nuevo mundo, contraída por los marineros de Colón de los indígenas de la isla La Hispaniola en Haití. La teoría moderna sugiere que la sífilis epidémica es el resultado de una mutación de la sífilis endémica y que la llegada de Colón fue simplemente una coincidencia¹. El descubrimiento del agente causal de la sífilis es mérito del médico militar berlinés Erich Hoffmann (1868-1959) y del zoólogo Fritz Schaudinn (1871-1906) (Fig. 2) el día 3 de marzo de 1905 en la clínica de La Charité en Berlín³.



Fig 2. Fritz Schaudinn y Enrich Hoffmann.

La sífilis, de acuerdo a su forma de transmisión, no respetó fronteras, etnias ni religiones. Afectó por igual a nobles y plebeyos, a obreros, patrones, soldados de cualquier grado, músicos y literatos; reyes, emperadores y papas. Entre los emperadores romanos, Tiberio marcha a la cabeza, habiendo contraído la infección debido a su vida disoluta. El zar Iván “el Terrible” de Rusia, a quien la hija de Enrique VIII, le rechazó en matrimonio, la padeció. Entre los nombres que padecieron esta enfermedad también destacan el Marqués de Sade, Lord Randolph Churchill (padre de Winston Churchill), Franz Schubert, Ludwing Van Beethoven, William Shakespeare, Nietzsche, Oscar Wilde, Van Gogh, Goya, Adolf Hitler, Abraham Lincoln, entre otros³.

La prevalencia se mantuvo sin cambios hasta 1940 cuando se cuenta con la penicilina como tratamiento⁵, esto se mantuvo hasta la década de los ochenta con el advenimiento del virus de la inmunodeficiencia humana el cual ocasionó un aumento en el número de casos. Actualmente la Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente existan 12 millones de casos reportados en todo el mundo, de éstos, 100 000 se encuentran en el norte de América, mientras que en el África Sub-Sahariana y Asia se encuentra el mayor número de casos⁵. En otros estudios se menciona que la incidencia de la sífilis primaria y secundaria en los Estados Unidos se incrementó en un 114% del 2000 al 2008, esto es, de 2.1 casos por 100 000 habitantes a 4.5 casos⁷. En

algunas zonas urbanas, la frecuencia de co-infección con el VIH en hombres que presentan relaciones sexuales con otros hombres se estima que es del 20-70%⁶.

Treponema pallidum

El *treponema pallidum* pertenece a la misma familia (Spirochaetaceae) que la *Borrelia* y *Leptospira*. Es una bacteria helicoidea, de 5-15 micras en longitud y menos de 0.18 micras de ancho (Fig 3.), siendo tan pequeña que es capaz de atravesar la placenta⁴. La ultraestructura es parecida a las bacterias gran- con un arreglo concéntrico de la membrana externa, espacio periplásmico, capa de peptidoglucanos, membrana citoplásmica interna y un cilindro protoplásmico⁸(Fig 4.). Para su visualización es necesaria la microscopía electrónica, inmunofluorescencia e impregnación con plata⁵, no produce toxinas o enzimas. También se caracteriza por no presentarse como huésped en animales.

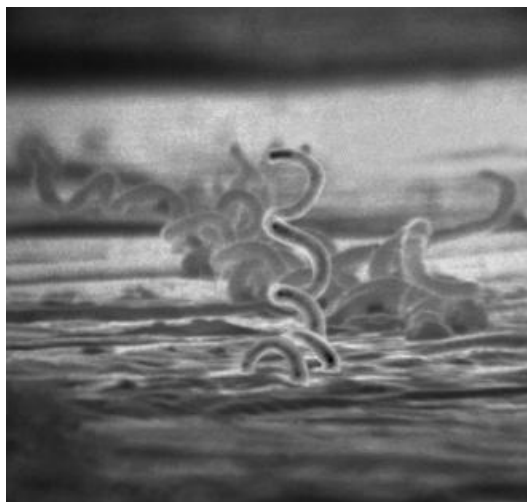


Fig 3. *Treponema pallidum* por microscopía electrónica.

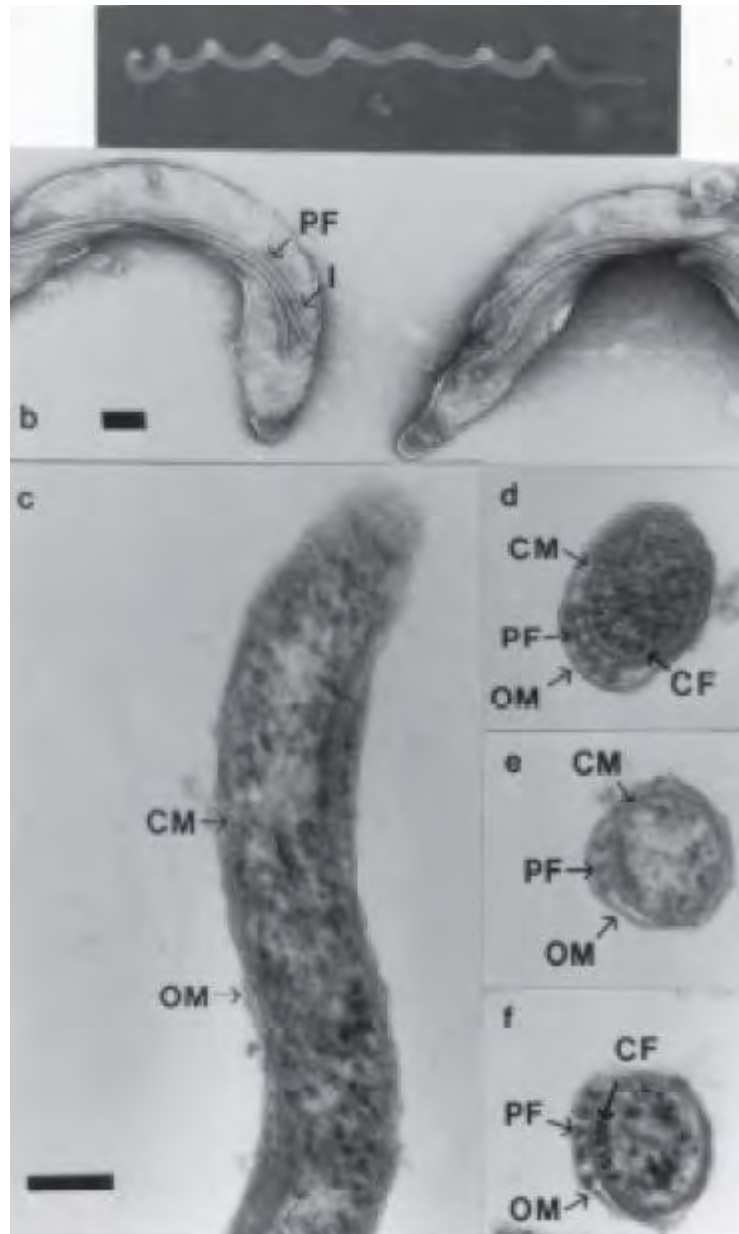


Fig 4. Morfología del *treponema pallidum* subsp. *pallidum* por microscopía electrónica. El inciso (a) muestra un escaneo con micrografía electrónica. El inciso (b) muestra al *treponema pallidum* teñido con molibdilato de amonio y del inciso (c) al (f) secciones ultradelgadas. PF-Flagelo periplásmico, OM-Membrana externa, CM-Membrana citoplasmática, CF-Filamentos citoplasmáticos. La barra en el extremo inferior izquierdo de cada una de las fotos es una medición de 0.1 micras. Foto por Larsen y col. 1999.

El *treponema pallidum* no crece en medios de cultivo, pero puede permanecer móvil en medios enriquecidos hasta una semana. La capa externa amorfa de la bacteria contiene flagelos periplásmicos localizados al final de cada organismo, aunque por mucho tiempo se había considerado como un anaerobia obligado, se ha demostrado que puede captar oxígeno y degradar glucosa de manera aeróbica⁴. Un pequeño número de antígenos proteicos y la ausencia de lipopolisacáridos en la membrana externa son algunas de las razones por las cuales la infección por sífilis puede persistir por años o décadas⁶. Algunas cepas muestran actividad metabólica óptima cuando la concentración de oxígeno se encuentra entre un 10 a 20 %⁴.

Es transmitido de 3 maneras, la primera a través del contacto con piel o mucosas infectadas, la segunda por vía transplacentaria y por último a través de contacto sanguíneo en etapas tempranas de la infección (la más rara)⁵. Además el *treponema pallidum* es una de las tres principales causas de la enfermedad de úlceras genitales, esto predispone la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana debido a la formación de lesiones en mucosa y piel, y al aumento de linfocitos CD4 en estas lesiones⁶.

La diseminación y colonización persistente de este patógeno se deben a su motilidad, diseminación hematológica, adherencia y penetración a células epiteliales y a otras barreras del huésped, también se debe a su habilidad de evadir la respuesta inmune. En el año de 1984 se clasificaron a los *treponemas* causantes de la sífilis venérea, sífilis endémica y treponematosi, entre ellos son indistinguibles en términos de su DNA, morfología, contenido protéico y fisiología, ninguno de ellos han sido cultivado de manera continua *in vitro*⁸.

Tabla 1. Características de los Treponemas patogénicos.

Agente	Enfermedad	Distribución	Patogenicidad en Humanos
<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>Pallidum</i>	Sífilis venerea	Mundial	Invasividad alta, infección local y sistémica, con formas temprana, latente, tardía y congénita.
<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>endemicum</i>	Sífilis endemic (bejel)	África del Norte, Este Sur de Europa	Invasividad moderada, formas temprana, latente y tardía.
<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>pertenue</i>	Treponematosi (Yaws)	África Central, América del Sur Indonesia	Invasividad moderada, lesiones en piel y huesos, enfermedad congénita rara.
<i>Treponema carateum</i>	Pinta	América del Sur y Central	No invasivo. Lesiones dérmicas locales no afección sistémica.
<i>Treponema</i> <i>paraluiscuniculi</i>	Espiroquetosis venérea de los conejos	No aplicable	No infecta a humanos

Tomado de la referencia Turner y Hollander 1956; Wilcox y Guthe 1966; Sell y Norris 1983

Historia natural de la enfermedad

La sífilis es una enfermedad con múltiples etapas caracterizada por una infección que puede ser localizada, diseminada y crónica. El *treponema pallidum* se multiplica localmente en el sitio de inoculación, resultando en la lesión primaria característica (chancro) a los días o semanas de la exposición⁸. La historia natural de la enfermedad de la sífilis sin tratamiento ha sido documentada en dos grandes estudios durante la era preantibiótica⁴. Ambos estudios han demostrado que la enfermedad tiene un curso tanto complejo como variable. La **etapa primaria** de la infección sifilítica ocurre después de las 2 a 10 semanas de la inoculación. En el sitio de contacto se puede observar una úlcera indurada (chancro)(Fig 5.), que comúnmente cura de manera espontánea⁵. El periodo de incubación medio desde el contacto a la ulceración es de tres semanas (rango de tres días a tres meses)⁴. La respuesta humoral y celular aparecen en esta etapa y no previenen la diseminación y el desarrollo a la etapa secundaria⁴. Existe una respuesta de linfocitos T_H-1T además de un aumento de interleucina-2 y de interferon γ , en cuestión de horas, las espiroquetas se replican y diseminan. Los chancros pueden ocurrir cerca de los ojos, específicamente en párpados y conjuntiva. Se dice que del 50 al 60% de los pacientes masculinos y 90% de los femeninos niegan la presencia del chancro. Ésta es una etapa muy infecciosa y las espiroquetas, por vía linfática, llegan al resto del organismo⁵. La diseminación primaria raramente está asociada con síntomas sistémicos.



Fig 5. Chancro sifilítico.

De 4 a 10 semanas después de la aparición del chancro, casi todos los pacientes no tratados desarrollaran una sífilis secundaria⁹. Otros estudios refieren que este periodo va de un rango de dos a doce semanas después del contacto⁴.

Ésta **etapa secundaria** significa diseminación hematógena de las espiroquetas que pueden llegar a afectar los sistemas neurológicos, oftalmológicos, gastrointestinales y hepáticos. Siendo la afección ocular en aproximadamente 10% de los pacientes⁹. Se puede manifestar con fiebre, mal estado general, linfadenopatía y lesiones mucocutáneas⁴, otros datos son la náusea, anorexia, úlceras bucales y pérdida de cabello⁹.

Al curarse los chancros son remplazados por un erupción maculopapular en plantas y palmas, y papular en el tronco (las erupciones son de múltiples tamaños)⁵, estas no son pruriginosas y distribuidas simétricamente. Si la región genital se encuentra afectada puede presentarse la condylomata lata (lesiones verrucosas en regiones húmedas, generalmente perianal). Los linfocitos T_H-2T se encuentran predominantemente en esta etapa⁵. El estadio secundario de la sífilis ha sido tradicionalmente considerado como “el gran imitador” en vista de lo variable de su presentación clínica.

La erupción de la sífilis secundaria tiene ciertas características que ayudan a identificarla y distinguirla, es generalizada, compromete tanto piel como mucosas, bilateral y simétricas, las lesiones tienden a seguir líneas de clivaje del cuerpo. La sífilis secundaria nodular se observa infrecuentemente y generalmente coincide con estadios avanzados de la misma¹⁰.



Fig 6 y 7. Sífilis secundaria donde se muestra erupción maculopapular en palmas y lesiones papulares de múltiples tamaños en espalda.

Similar a la etapa primaria, los síntomas se resuelven de manera espontánea sin tratamiento. En esta etapa puede presentarse uveítis granulomatosa (tanto anterior como posterior) y puede ser bilateral pero asimétrica, puede presentarse también una conjuntivitis, escleritis y epiescleritis⁴. Sin embargo, más de un cuarto de los pacientes pueden desarrollar recurrencias, más frecuente en el primer año⁹. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) define a la sífilis latente como el periodo asintomático desde la desaparición de las manifestaciones secundarias hasta la cura terapéutica o el desarrollo de una sífilis terciaria⁹. Esta etapa puede durar desde meses hasta toda la vida y se encuentra subdividida en latente temprana (recaída en menos de un año) y latente tardía (en más de un año)⁵⁻⁹.

La **etapa terciaria** se refiere a varias secuelas de la infección. Las complicaciones tardías incluyen afección de la *vasavasorum* de la aorta y del sistema nervioso central (aunque este puede estar afectado en cualquiera de las etapas⁴), se encuentran lesiones inflamatorias focales (goma), las cuales pueden afectar cualquier órgano.

Aproximadamente un tercio de los pacientes no tratados llegan a esta etapa, siendo menos del 10% los que desarrollan clínicamente la neurosífilis⁴. Esta etapa se menciona que es inflamatoria pero no infecciosa y que se encuentra dividida en tres síndromes: neurosífilis (6.5% de los pacientes no tratados), sífilis cardiovascular (10% de los pacientes no tratados) y sífilis gomatosa (15% de los pacientes no tratados)¹¹. La sífilis terciaria representa, en parte, una endarteritis obliterativa que puede afectar casi cualquier órgano del cuerpo. Las gomas, en donde su localización más frecuente es en piel y membranas mucosas, pueden afectar también a los huesos, coroides y al iris⁹.

La sífilis cardiovascular consiste en aortitis, aneurismas de la aorta, insuficiencia valvular de la aorta y disminución del lumen de las coronarias. La afección neurológica incluye a la sífilis meníngea, meningovascular y parenquimatosa (paresia general si hay involucro cortical y *tabes dorsalis* si hay involucro de la espina dorsal)⁹.

La neurosífilis puede ser asintomática o puede variar hasta una presentación fulminante. La neurosífilis sintomática puede tomar la forma de una meningitis aguda y neurosífilis cerebrovascular en sus formas tempranas, mientras que en sus formas tardías consisten en paresia generalizada y *tabes dorsalis*⁴. Cabe destacar que los pacientes co-infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) progresan de manera más rápida a la etapa terciaria con neurosífilis⁴. Aunque se cree que la afección del sistema nervioso ocurre únicamente en etapas tardías, esto es incorrecto⁹.

Los síntomas neurológicos asociados con estudios positivos en el líquido céfalo raquídeo (serología positiva, aumento de proteínas y leucocitosis) en cualquier etapa de la enfermedad son indicativos de neurosífilis⁴. Otros estudios mencionan que deben tener alguno de los siguientes estudios positivos, el primero un VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) positivo, concentración de proteínas mayor a 40mg/dL o elevación de leucocitos mayor de 5 células mononucleares por microlitro. Desde la introducción de los antibióticos, la frecuencia de paresia generalizada y tabes dorsalis a disminuido de manera considerable, en contraste, ha habido un aumento en la incidencia de sífilis ocular y sífilis meningovascular, este cambio en las manifestaciones clínicas aún no está claro⁹.

Los pacientes con meningitis sífilítica pueden presentarse con cefalea, náusea, rigidez de cuello, confusión y parálisis de los nervios craneales. La meningitis sífilítica ocurre dentro de los meses hasta años de la infección primaria y puede coincidir con la erupción cutánea de la sífilis secundaria. Los nervios craneales más afectados son el II, VII y VIII. Los hallazgos del líquido céfalo raquídeo son consistentes con una meningitis aséptica. Los síntomas y signos neurológicos pueden desaparecer durante semanas hasta meses aún sin tratamiento, pero la afección de los nervios craneales pueden persistir⁴.

Entre los hallazgos oftalmológicos clásicos se encuentran la degeneración en la respuesta pupilar, en donde a la acomodación se encuentra reactiva pero no al estímulo luminoso²¹, éste hallazgo fue descrito por un oftalmólogo escocés llamado Douglas Argyll Robertson (Fig 8), de ahí su epónimo, aunque la sífilis no es la única causante de dicho signo (neurosarcoidosis, diabetes mellitus, alcoholismo crónico y hasta después de una panfotocoagulación)⁵. En la tabla 2 se resumen las distintas manifestaciones clínicas en la neurosífilis.



Fig 8. Douglas Argyll Robertson.

Manifestaciones Clínicas en la Neurosífilis.

Meningovascular

Hemiplejia o hemiparesia

Convulsiones

Generalizadas

Focales

Afasia

Parenquimatosa

Paresia Generalizada

Cambios en la personalidad, afecto, intelecto, introspección y juicio.

Afección del habla

Afecciones pupilares (Argyll Robertson)

Atrofia óptica

Tabes Dorsalis

Dolor

Ataxia

Afecciones pupilares

Impotencia

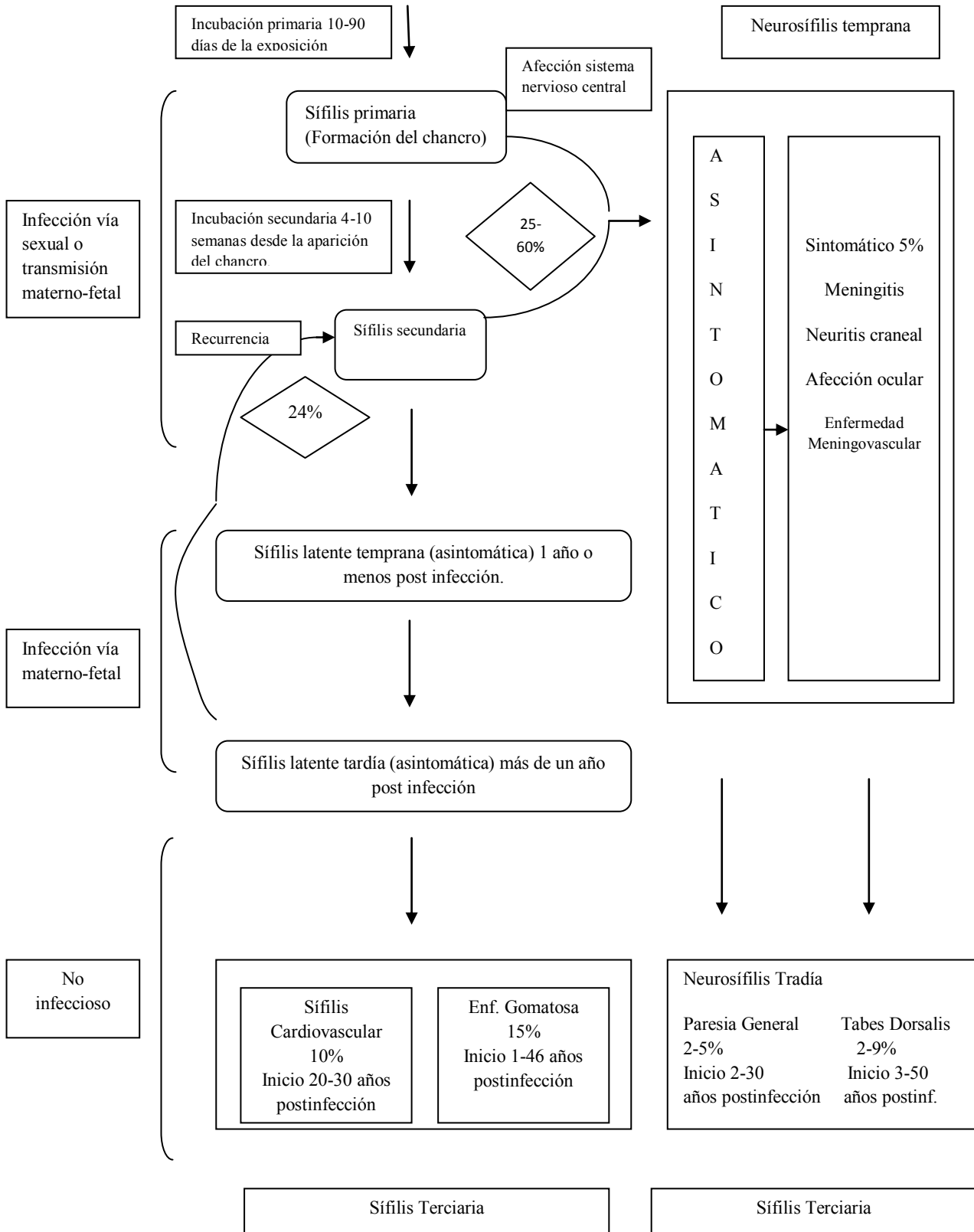
Incontinencia fecal

Neuropatía periférica

Afección de los nervios craneales (II-VII)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la Neurosífilis.

Fig. 9. Diagrama de la historia natural de la sífilis sin tratamiento. JAMA 2003.



Sífilis congénita

La infección transplacentaria al feto es una transmisión bien documentada de madres infectadas con sífilis, el rango se acerca al 100% en mujeres no tratadas con sífilis primaria desde la concepción hasta el parto. Mientras las mujeres progresan durante las diferentes etapas de la enfermedad la transmisión al feto disminuye (-10% en fase latente de la enfermedad). Es de extrema importancia el estudio prenatal, aunque la detección puede fallar durante el periodo de incubación antes de la seroconversión⁴. Una causa potencial de falso negativo en un examen serológico es el efecto prozona debido al exceso de anticuerpos, éste se puede corregir repitiendo el examen con suero diluido⁴.

Como ya se comentó el agente es capaz de cruzar las membranas placentarias. Arriba del 40% de los fetos afectados muere en el útero, particularmente si la madre se encuentra en etapas tempranas de la enfermedad, el 60% restante de los nacidos tienen manifestaciones sistémicas de la enfermedad, las cuales se encuentran divididas en tempranas (menores de 2 años de edad, la mayoría de los síntomas se presentan en esta) y tardías (mayores de 2 años de edad)¹¹.

De manera interesante los órganos no presentan disrupción en su desarrollo, ya que el feto no presenta respuesta inflamatoria sistémica hasta después del primer trimestre⁵. Uno de los primeros síntomas encontrados es una rinitis infecciosa, presentada después del nacimiento, dentro de los primeros tres meses postparto. Subsecuentemente encontramos una erupción descamativa maculopapular (similar a la segunda etapa). Hepatomegalia y linfadenopatía caracterizada por nódulos no dolorosos puede ser observada.

El líquido cefaloraquídeo muestra pleiocitosis y pruebas positivas para sífilis se encuentran hasta en un 80% de los infantes. Las lesiones óseas son prominentes, con presencia de dolor y fracturas de manera recurrente⁵.

La presentación tardía incluye la deformidad nasal y la triada de Hutchinson (aunque sólo ocurre en el 10% de los casos en su totalidad), se caracteriza por queratitis intersticial difusa, afección laberíntica y dientes con mismo epónimo.(Fig. 10). Se puede observar también un fondo en “sal y pimienta”, que indica cicatrización corioretiniana, también cataratas y glaucoma (En la Tabla 3 se muestran las diferentes manifestaciones oculares y faciales de la sífilis congénita).

Debido a que todos los recién nacidos no siempre tienen signos o síntomas sugerentes de sífilis congénita, un examen serológico debe realizarse en aquellos que tengan meningitis aséptica, hepatomegalia o cualquier anomalía hematológica⁴. La enfermedad de inicio tardío no se considera contagiosa. Debido a su alta comorbilidad, todas las madres VIH positivo deben hacerse estudios de enfermedades transmisibles sexualmente⁵.

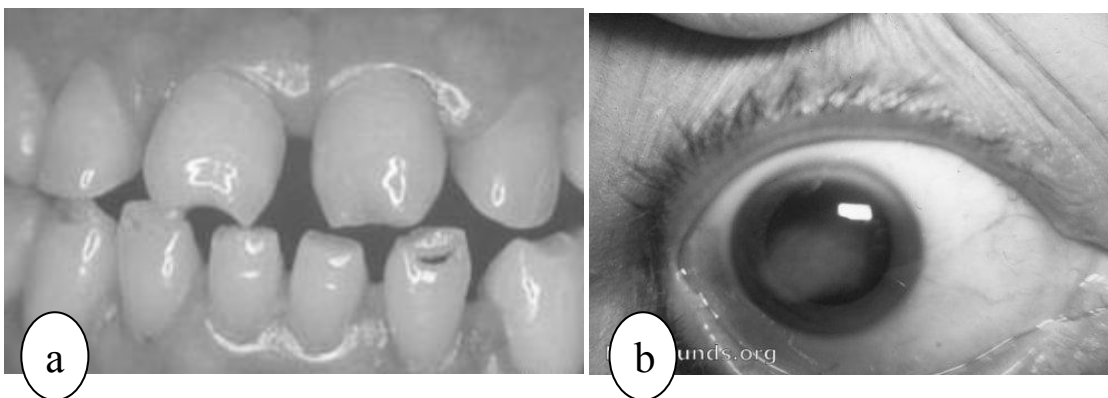


Fig 10. (a) Dientes de Hutchinson (b) Queratitis intersticial.

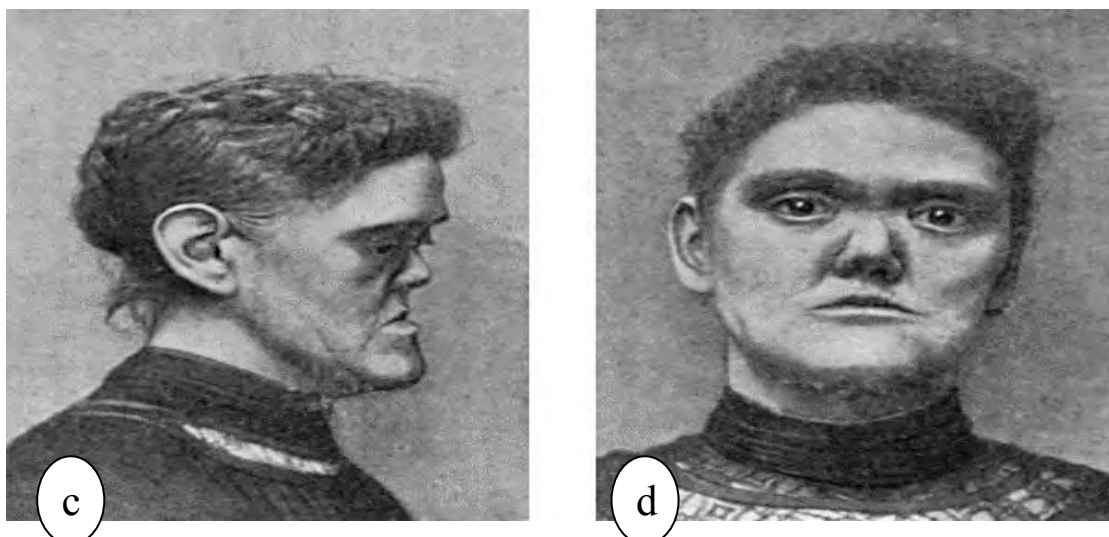


Fig. 10.1 (c y d) Facies características de sífilis congénita.

Tabla 3. Manifestaciones Oculares y Faciales de la Sífilis congénita

Ocular

- Opacidad corneal
- Secuelas de uveítis
- Catarata
- Glaucoma
- Retinopatía
- Atrofia del nervio óptica

Facial

- Parálisis de pares craneales
- Engrosamiento supraorbitario
- Deformidad de la nariz
- Hipoplasia maxilar
- Mandíbula prominente
- Malformación dental

Sífilis y el paciente VIH positivo

La sífilis incrementa el riesgo de la co-infección del virus de inmunodeficiencia humana de 5 a 7 veces más que en la población general. Los títulos de los exámenes también se encuentran más elevados comparándolos con lo de los pacientes inmunocompetentes, y la sífilis tiende a progresar de manera más rápida a la etapa terciaria en estos pacientes⁵⁻¹³⁻¹⁶⁻²⁰. La disrupción de la barrera epitelial de las mucosas en las úlceras sifilíticas, además de la presencia de células mononucleares, las cuales son blanco del virus de la inmunodeficiencia humana, pueden explicar este riesgo incrementado⁴.

Hay un incremento en la incidencia de las manifestaciones oculares y se puede alcanzar a observar desprendimientos de retina serosos con necrosis retiniana aguda. Además estos pacientes tienen un alta probabilidad de recaídas ya que el tratamiento en estos pacientes es muy difícil. Las manifestaciones más frecuentes son a nivel del segmento posterior, presente en aproximadamente 80% de los casos, frente a un 20% de los pacientes VIH -¹². Puede haber, en orden de frecuencia, vitreitis, retinitis, envainamiento de los vasos, edema del disco óptico y como ya lo comenté desprendimiento de retina seroso¹². Algunos estudios muestran que la frecuencia de la uveítis sifilítica en pacientes VIH positivos no es una causa común de uveítis, afectando menos del 1% de los pacientes¹⁶.

En estos pacientes también se puede observar la corioretinitis placoide posterior, especialmente si está asociada con tratamiento esteroideo, se menciona también que el 85% de los casos de sífilis ocular están asociados con neurosífilis, y que, el 10% de los casos de neurosífilis están asociados con involucro ocular¹⁴. La incidencia de sífilis ocular en pacientes VIH positivo es comparable a la incidencia de toxoplasmosis ocular y necrosis retiniana progresiva y mucho menos frecuente que la incidencia de retinitis por citomegalovirus¹⁶.

Usualmente los estudios serológicos no treponémicos se encuentran altos en estos pacientes, posiblemente por la estimulación policlonal de las células B. Algunos de estos pacientes muestran falsos negativos, efecto prozona, se debe ya sea a una respuesta inmunológica insuficiente y/o a la disminución o pérdida de la inmunoreactividad⁴.

Por todo esto antes mencionado, la CDC (Center for Disease Control and Prevention) recomienda que todos los pacientes con neurosífilis sean estudiados para VIH y que todos los pacientes VIH positivos sean monitorizados para probable falla del tratamiento a los 6, 12, 18 y 24 meses, además que no se han encontrado alternativas para pacientes VIH positivos alérgicos al tratamiento con penicilina¹⁵. Se menciona en la literatura que altas dosis de penicilina es un tratamiento efectivo en estos pacientes¹⁶.

Métodos diagnósticos

Como ya se mencionó, el *treponema pallidum* no puede ser cultivado in vitro y puede mantenerse únicamente por inoculación intradérmica o intratesticular en conejos u otros animales de laboratorio¹⁷. Para su visualización directa se necesita examinación por microscopía de campo oscuro o por inmunofluorescencia (Fig 11 y 12), tomadas de una biopsia o del exudado seroso de una lesión mucocutánea¹⁻⁴⁻⁵⁻⁹⁻¹¹¹ (Diagnóstico directo).

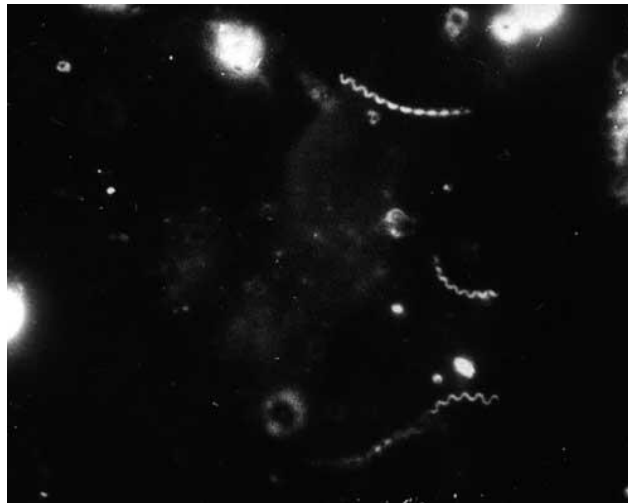


Fig 11. Fotografía de microscopía de campo oscuro donde se puede observar al *Treponema pallidum*.

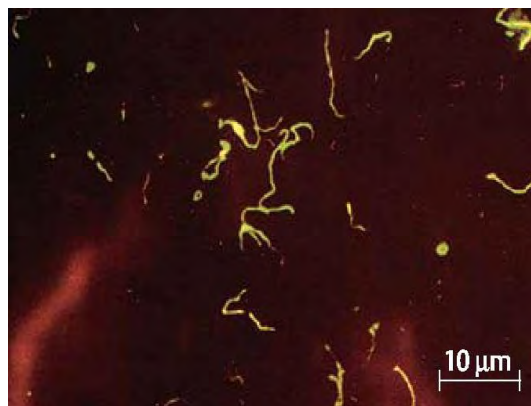


Fig 12. Fotografía de inmunofluorescencia del *treponema pallidum*.

Las ventajas de este tipo de métodos son la inmediatez y bajo costo. Este diagnóstico puede ser previo a la positivización de las pruebas serológicas y es, probablemente, el de más rendimiento en la fase primaria, secundaria, recaídas y en la sífilis congénita, cuando las lesiones son ricas en treponemas. Un resultado negativo en el examen directo del producto de la lesión no descarta la posibilidad de la enfermedad, ya que pueden existir pocos treponemas en la misma, dependiendo de los días de evolución y de la administración de tratamientos previos. Nunca deberá emplearse para el examen directo material procedente de lesiones sospechosas en la boca, ya que las posibilidades de confundir los treponemas con otras espiroquetas saprofitas son muy altas, la sensibilidad de esta prueba es del 75-80%.

El método más usado para la identificación de la infección sífilítica es por dos diferentes estudios serológicos (Diagnóstico indirecto): 1) No treponémicas como el VDRL, RPR (*Rapid Plasma Reagin*), TRUST (*Toluidine Red Unheated Serum Test*), USR (*Unheated Serum Reagin*), ELISA. Todas ellas se basan en antígenos compuestos de soluciones alcohólicas con cantidades predeterminadas de cardiolipinas, colesterol y lecitinas. Miden simultáneamente inmunoglobulinas IgG e IgM frente a estas sustancias que son producidas en los tejidos dañados por el treponema o por otras enfermedades.

Puesto que no miden anticuerpos específicos frente a *Treponema pallidum* su positividad no asegura la enfermedad sífilítica. Para su realización, el suero del paciente es mezclado con el antígeno en un soporte circular de diámetro estándar. Si existen anticuerpos se combinan formando una floculación que es leída microscópicamente. El VDRL y USR necesitan de un microscopio de 100 aumentos para su lectura y deberá realizarse meticulosamente tanto la preparación del antígeno como la lectura de la reacción. El antígeno VDRL debe de prepararse frecuentemente

aunque puede estabilizarse, para su conservación durante unos días, mediante la adición de ácido benzoico al 1%. El reactivo de la pruebaUSR es más estable.

Sólo la prueba de VDRL está validada para la detección de anticuerpos no treponémicos en LCR (líquido cefaloraquídeo), y es el único útil en el diagnóstico para neurosífilis. Se han propuesto cuatro indicaciones para la punción lumbar en estos casos: la primera es cuando hay sífilis con anormalidades neurológicas, la segunda, antes del retratamiento en un paciente con recaída, la tercera, como base antes del tratamiento con un régimen que no sea de la familia de las penicilinas y cuarto, en niños con sospecha de sífilis congénita²⁰.

Todas las pruebas no treponémicas pueden presentar fenómenos de prozona, esto es falsos negativos, las pruebas son fuertemente reactivas, ésta se realiza con muestra no diluida y con un procedimiento incorrecto (como dispensar el antígeno sobre la muestra no extendida en el círculo de reacción).

La temperatura de los reactivos es igualmente importantísima en relación con la sensibilidad. También puede obtenerse un resultado negativo en las fases muy tempranas del periodo primario, incluso cuando la visualización de los treponemas es positiva. Las muestras hemolizadas o lipémicas pueden producir falsos positivos (Tabla 4 se muestran otras causas de falsos positivos).

La prueba RPR tiende a dar títulos más elevados que la prueba VDRL, las pruebas reagínicas son fundamentales para evaluar la eficacia de los tratamientos, si el tratamiento es eficaz los títulos deberán disminuir significativamente (hasta 8 veces) durante los 6-12 meses siguientes a su inicio. Suele persistir reactividad a títulos muy bajos o en suero no diluido.

Tabla 4. Causas de falsos-positivos en exámenes serológicos para la sífilis.

Infeciosas	No Infeciosas
Leptospirosis	Drogas
Lepra	Enfermedades del tejido conectivo
Tuberculosis	Enfermedad cardíaca por secundaria a afección reumatológica.
Neumonía	Transfusiones sanguíneas
Endocarditis bacteriana	Embarazo
Escarlatina	Edad avanzada
Rickettsias	Enfermedad hepática crónica
Malaria	
Tripanosomiasis	
Vacunas	
Hepatitis viral	
Linfogranuloma venéreo	

2).- Las pruebas treponémicas se utilizan principalmente para confirmar los resultados positivos obtenidos con las pruebas reagínicas⁴. Producen escasos falsos positivos, un 1% con FTA-ABS (Por sus siglas en inglés Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) y muy pocos en la prueba TPHA (Microhemaglutinación). Este hecho puede presentarse especialmente en la mononucleosis, lepra, enfermedades de la colágena, borreliosis y otras treponematoses patógenas, así como en los adictos a drogas por vía parenteral. Todas ellas deben realizarse previa absorción del suero para eliminar la reacción cruzada con otros treponemas. No son útiles para seguir la respuesta al

tratamiento, ya que suelen permanecer positivas en el 85-90% de los pacientes tratados y curados. La FTA-ABS, en sus diferentes variantes, es una prueba compleja y está sometida a múltiples causas de error si no se estandarizan previamente todos los reactivos entre sí. El TPHA es uno de los métodos más sencillos de realizar ensayándose la muestra a una dilución de 1:80, produce menos falsos positivos que la FTA-ABS existiendo estudios que demuestran su utilidad como prueba de rastreo.

La prueba de ELISA Captia sífilis IgM es una prueba que se utiliza para el diagnóstico de sífilis congénita sobre muestras de suero. Existen trabajos que demuestran mayor sensibilidad que la prueba FTA-ABS IgM 19S en el diagnóstico de esta forma clínica en estadios tempranos sintomáticos y algo menor en los estadios tardíos. En las sífilis congénitas asintomáticas la sensibilidad de todas las pruebas para IgM son muy bajas de tal forma que sólo un resultado positivo confirma el diagnóstico. En cualquier caso los resultados negativos obtenidos con esta prueba deberán interpretarse junto con los datos que se tengan sobre el periodo de la enfermedad en el que inició el tratamiento en la madre, si este fue correcto o no y los signos y síntomas del recién nacido. Su negatividad no descarta la enfermedad congénita.

Las pruebas de ELISA IgG pueden emplearse en sustitución de las treponémicas TPHA y FTA-ABS ya que diferentes estudios han demostrado su excelente sensibilidad y especificidad. Su empleo, en todo caso la modificación FTA-ABS IgM, debería ir precedida de un fraccionamiento del suero aunque esto no modifica su falta de sensibilidad (30-35% de falsos negativos; por ello únicamente un resultado positivo de esta técnica confirmaría el diagnóstico. Para el diagnóstico de la neurosífilis se acepta que una prueba FTA-ABS negativa en muestra de LCR, probablemente más sensible que el VDRL en este periodo, descarta la enfermedad. No existe ningún “estándar de oro” para el diagnóstico de neurosífilis, la presencia de leucocitosis y elevación de proteínas en un paciente con síntomas neurológicos en cualquier estadio de la enfermedad y con duración mayor de un año es consistente para el diagnóstico de la neurosífilis⁴. La prueba Western Blot tiene una gran utilidad en la confirmación de enfermedad congénita cuando empleamos como revelador de la reacción Anti IgM. Su sensibilidad es del 90% y especificidad del 83%. La tabla 5 muestra la sensibilidad y especificidad de las pruebas en diferentes estadios.

	Primaria	Secundaria	Latente	Tardía	Especificidad
VDRL	78%	100%	95%	71%	98%
RPR	86%	100%	98%	73%	98%
USR	84%	100%	97%		99%
TRUST	85%	100%	95%		93%
FTA-ABS	80%	100%	100%	96%	98%
DS					
TPHA	76%	100%	97%	94%	99%
CAPTIA	¿?	¿?	¿?	¿?	90%
IgM					

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas en diferentes estadios de la enfermedad. Autor: Antonio Fuertes Servicio de Microbiología Hospital Doce de Octubre Madrid, España.

Sin embargo, la serología tiene diversas limitaciones incluyendo una respuesta retardada de anticuerpos, que usualmente aparece durante la primera o segunda semana de la infección. La interpretación de los exámenes serológicos en algunas zonas geográficas en donde hay incidencia de trepanomatosis endémicas provoca que sea complicada, es por eso que otros métodos como la PCR (por sus siglas en inglés Polymerase Chain Reaction) están siendo utilizados recientemente. La amplificación del treponema *pallidum* por PCR se dirige al DNA de la bacteria y es un método sensible que teóricamente es capaz de detectar una copia del cromosoma. Cabe

mencionar que la PCR no puede distinguir entre treponemas vivos y muertos¹⁷. En la Tabla 6 se detallan las distintas muestras y la etapa de la enfermedad para la realización de una PCR. La PCR debe ser considerada por su alta sensibilidad y especificidad, como un método diagnóstico para la sífilis⁶.

Etapa de la enfermedad	Muestra para el estudio
Periodo de incubación	Toda la sangre
Primaria	Úlceras genitales, sangre, suero, líquido cefaloraquídeo, semen.
Secundaria	Úlceras/lesiones mucocutáneas, biopsia de piel, sangre, suero, ganglio linfático biopsia o aspirado, mucosa gástrica.
Latente temprana	Sangre, suero, líquido cefaloraquídeo.
Latente tardía	Sangre, suero, líquido cefaloraquídeo.
Terciaria	Biopsia de piel, goma, adventicia de la aorta.
Nuerosífilis	Líquido cefaloraquídeo, vítreo, goma cerebral.
Sífilis congénita	Suero del feto o neonato, líquido amniótico, líquido cefaloraquídeo, sangre, tejido placentario, lesiones en piel, aspirado endotraqueal.

Tabla 6. Detección del treponema *pallidum* pro PCR muestras aisladas en las diferentes etapas de la enfermedad.

Manifestaciones oculares de la sífilis

Las manifestaciones oculares de la sífilis son variables y pueden ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad. (Tabla 7) Numerosos autores han ilustrado la habilidad de la sífilis de imitar a diferentes desórdenes oculares, llevando a los malos diagnósticos y a la tardanza de la administración de una adecuada terapia antimicrobiana⁹. La sífilis puede afectar a la conjuntiva, esclera, córnea, cristalino, tracto uveal, retina, vasculatura retiniana, nervio óptico, vías pupilomotoras, y a los músculos extraoculares al afectar los pares craneales⁴⁻²².

Se han descrito, en la era preantibiótica, la presencia de chancros conjuntivales en la sífilis primaria y gomas en la sífilis terciaria⁴. Se puede observar presencia de una conjuntivitis papilar leve, esto siendo más común en la sífilis secundaria, aunque quedaría en un segundo plano por detrás de los demás síntomas sistémicos. También se ha descrito la presencia de una conjuntivitis granulomatosa similar a la que se encuentra en la sarcoidosis⁴⁻⁹. Ocasionalmente, la conjuntivitis luética causa intensa quemosis e inyección vascular⁴. El infiltrado inflamatorio en una conjuntivitis sifilítica es similar al que ocurre en la piel durante la sífilis secundaria, consiste en predominantemente linfocitos y células plasmáticas.

La presencia de epiescleritis o escleritis de manera aislada es infrecuente en cualquier etapa de la enfermedad, aunque cuando está presente, la epiescleritis se manifiesta durante la etapa secundaria, mientras que la escleritis ocurre especialmente en la etapa terciaria. La escleritis sifilítica puede ser nodular o difusa.

La inflamación corneal causada por la sífilis es típicamente mediada por la inmunidad, se observa en estroma una inflamación no ulcerativa ni supurativa. La queratitis intersticial puede ser localizada o difusa, unilateral o bilateral (Fig. 13) y puede estar asociada a una iritis con o sin presencia de pecipitados retroqueráticos⁹⁻¹⁸. Si dicha queratitis se deja sin tratamiento puede haber presencia de neovascularización estromal, y el proceso inflamatorio puede dejar una cicatriz corneal con vasos fantasmas (Fig. 14) y esto puede mermar la visión de manera importante. La queratitis estromal

puede ser el único indicador inflamatorio de la sífilis tardía y tiende a faltarle datos característicos¹⁹. En la era preantibiótica, la mayoría de los casos de queratitis intersticial estaban asociadas con sífilis, 10% por la forma adquirida y el 90% restante por la sífilis congénita. Para el final del siglo XX, el virus herpes simplex se convirtió en la causa más común de queratitis intersticial activa. La sífilis ocupa la tercer causa de queratitis intersticial activa y la principal causa de queratitis intersticial inactiva⁹⁻¹⁸.

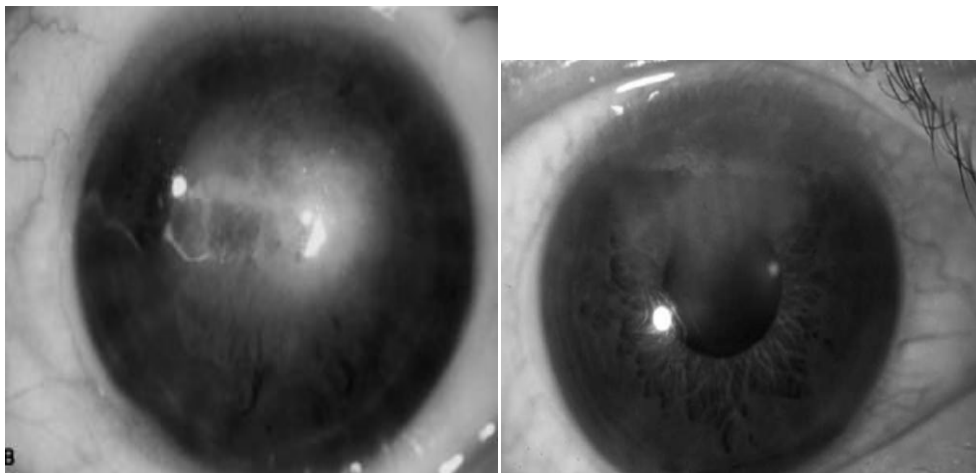


Fig 13. Opacidad central y superior en una queratitis sifilítica.

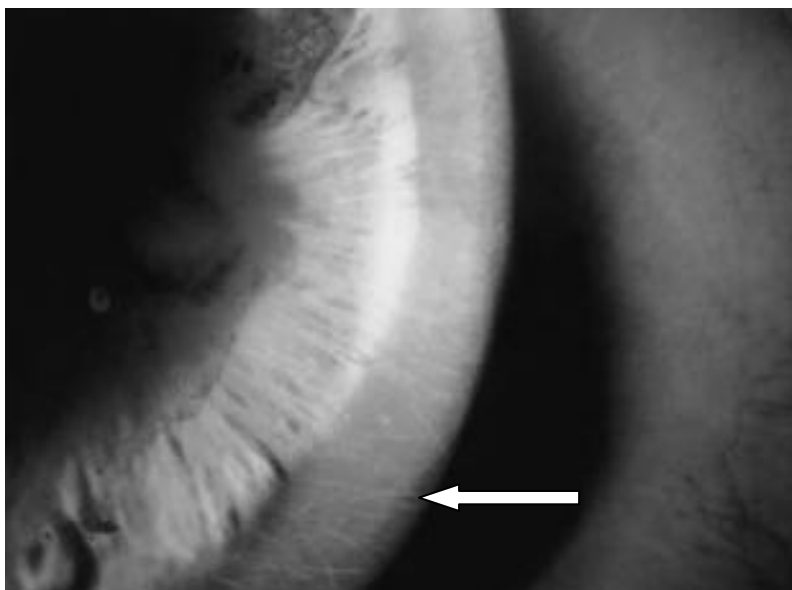


Fig 14. La flecha muestra la presencia de vasos fantasma.

En el cristalino se observan cataratas congénitas y adquiridas, esto se debe principalmente a la inflamación uveal. La causa de subluxación del cristalino y sífilis todavía no está clara, aunque existen reportes en la literatura⁴.

La presentación más común de la sífilis en el ojo es la uveítis. La uveítis sifilítica puede ocurrir tan temprano como a las 6 semanas después de la infección primaria. Puede ser el único síntoma sistémico de la sífilis. La inflamación ocular durante la etapa secundaria casi siempre sigue la resolución de otros signos en la sífilis secundaria. Aunque se ha observado que la uveítis puede aparecer por primera vez años después de la infección inicial, durante la etapa latente tardía.

La inflamación ocular puede ser granulomatosa o no granulomatosa, puede afectar tanto al segmento anterior como al posterior, o ambos, puede manifestarse como una uveítis intermedia y puede ser unilateral o bilateral⁹. Antes de los años 40s, la sífilis ocupaba el segundo lugar detrás de la tuberculosis como la causa primaria de uveítis, sin embargo, la uveítis atribuible a la sífilis disminuyó drásticamente después de la introducción de la penicilina, y actualmente es considerada una causa rara de uveítis.

Algunos otros hallazgos en la uveítis anterior sifilítica son los nódulos iridianos, dilatación de la vasculatura iridiana la cual se debe a émbolos del treponema⁴, atrofia del iris, sinequias posteriores y subluxación de cristalino. La inflamación del segmento anterior puede mantenerse confinada o presentarse con vitreítis.

La manifestación más común de una uveítis posterior sifilítica es la coriorretinitis, asociada a distintos grados de inflamación vítrea. Las lesiones en la coriorretinitis típicamente son amarillo grisáceas con preferencia al polo posterior y periferia media, inicialmente son pequeñas (1/2 a 1 DD en diámetro) pero pueden coalescer para convertirse en lesiones confluentes, la vasculitis retiniana, edema de disco, y desprendimiento de retina seroso pueden acompañar a la coriorretinitis⁹ (Fig. 15). Además se pueden encontrar edema macular, estrella macular y pseudoretinitis pigmentosa, efusión uveal, oclusión de vena central de la retina, membrana neovascular, formación de membrana, síndrome de aumento de la mancha ciega y neuroretinitis⁴. La uveítis puede manifestarse como retinitis sin presencia de involucro coroideo.

La retinitis comúnmente afecta el polo posterior y es caracterizada por áreas focales de edema, vasculitis, papilitis y vitreítis sin o con mínima alteración del segmento anterior.

Otros estudios mencionan que el hallazgo más frecuente en el segmento posterior es la vitreítis²⁰. (Fig. 16) La fluorangiografía puede demostrar tinción en la pared vascular, fuga al nivel del nervio óptico y lesiones intraretinianas en áreas de la retinitis (Fig. 17). El involucro del segmento posterior puede estar limitado también al epitelio pigmentado de la retina, los primeros que describieron éste hallazgo fueron Gass y colaboradores en 1990 acuñando el término de coriorretinitis placode posterior sífilítica⁴⁻⁹ (Figs. 18 y 19). La sífilis puede presentarse como una retinitis necrotizante en la periferia y periferia media de la retina. Parches de la retinitis pueden ser confluentes y están casi siempre asociados con vasculitis y oclusión vascular, aunque ésta es lentamente progresiva y puede tener un pronóstico visual bueno después del tratamiento con penicilina⁹. Las arterias, arteriolas, capilares y venas pueden, todas, estar afectadas.

Otros estudios mencionan la elevación de la presión intraocular en casos de inflamación por sífilis, siendo 8 veces mayor la probabilidad de presentar un síndrome de hipertensión intraocular inflamatorio¹⁷. Este síndrome de hipertensión intraocular inflamatorio (SHIOI) se puede observar también en uveítis anterior herpética y en el síndrome de Posner-Schlossman, otras causas menos comunes son la sarcoidosis, toxoplasmosis, retinocoroiditis, listeria y citomegalovirus¹⁷.



Fig 15. Fotografía de fondo de ojo que muestra la vasculitis retiniana asociada a infarto de fibras nerviosas (flecha) y presencia de desprendimiento serosos (triángulo). La fotografía de abajo muestra una fluorangiografía del mismo paciente en fase arterio-venosa con presencia de permeabilidad vascular.

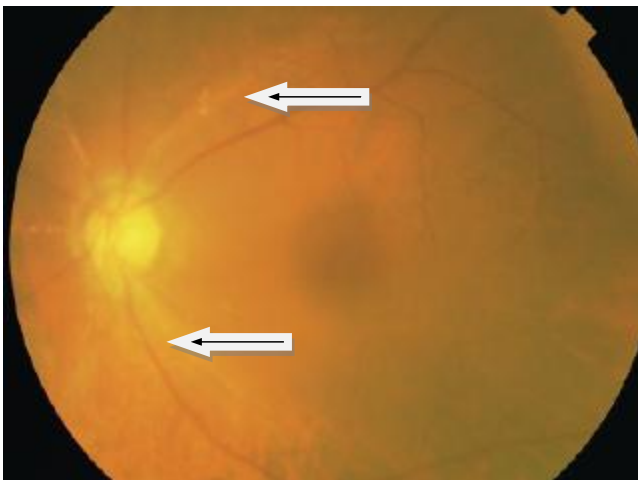


Fig 16. Foto de fondo de ojo que muestra la presencia de vitreítis y arteritis (flechas).

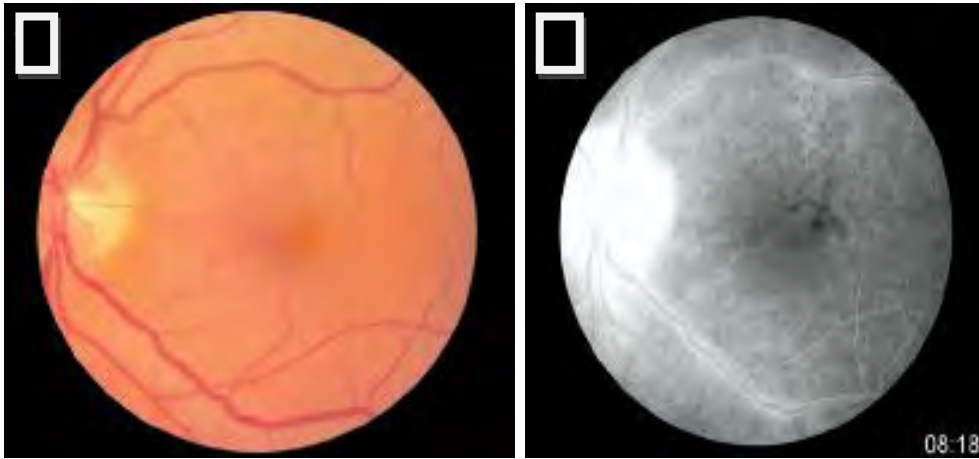


Fig 17. Foto de fondo de ojo izquierdo con presencia de hiperemia del disco óptico. A la derecha fluorangiografía en tiempos tardíos con presencia de hiperfluorescencia del disco y tinción vascular.



Fig 18. Fotografía de fondo de ojo con presencia de coriorretinitis placoide.



Fig 19. Fotografía de fondo de ojo y fluorangiográfica con presencia de coriorretinitis placoide.

La pupila de Argyll Robertson es más común en etapas tardías, aunque puede ser observada en la neurosífilis temprana. Las pupilas son asimétricas, irregulares y mióticas, con disociación luz-acomodación²¹. Dicha disociación es resultado de la interrupción de las conexiones neuronales entre el núcleo de Edinger-Westphall y el núcleo pretectal²¹, en algunos casos pueden encontrarse pupilas dilatadas y que no responden a la luz ni a la acomodación en neurosífilis avanzadas con oftalmoplegia externa⁴. Durante la neurosífilis también pueden estar afectados los nervios motores oculares y el nervio óptico. Parálisis del tercero, cuarto y sexto par craneal, al igual que parálisis supranucleares han sido reportadas, estos hallazgos pueden ser encontrados más comúnmente relacionados con *tabes dorsalis* o parálisis generalizada⁹. La neuropatía óptica es frecuentemente observada en pacientes con sífilis secundaria, pueden desarrollar también neuritis retrobulbar, papilitis con o sin vasculitis retiniana, perineuritis y neuroretinitis. La pérdida visual progresiva secundaria a atrofia óptica puede ser una manifestación de la sífilis terciaria.

Agosto del 2010

Etapa Primaria	Etapa Secundaria	Fase Latente	Etapa Terciaria
Chancros palpebrales	Blefaritis; madarosis	Iritis	Blefaritis; madarosis
Chancros conjuntivales	Conjuntivitis	Vitreítis	Conjuntivitis
	Epiescleritis; escleritis		Epiescleritis; escleritis
	Dacrioadenitis		Afección pares craneales
	Queratitis		Dacrioadenitis
	Nódulos iridianos		Queratitis
	Iritis		Nódulos iridianos
	Vitreítis		Iritis
	Papilitis; neuroretinitis		Atrofia de iris
	Coriorretinitis		Dilatación vascular iridiana
	Perivasculitis		Pupilas Argyll-Robertson
	Desprendimientos de retina serosos		Vitreítis
			Uveítis intermedia
			Papilitis; neuroretinitis
			Atrofia óptica
			Retinitis necrotizante
			Coriorretinitis
			Perivasculitis
			Gomas coroideas
			Desprendimiento de retina seroso

Tabla 7. Manifestaciones oculares en cada etapa de la sífilis.

Tratamiento

Sífilis Temprana

La Penicilina G es el medicamento de elección para tratar todas las etapas de la sífilis, aunque la cantidad necesaria para alcanzar la cura continúa siendo un tópico de debate. La sífilis temprana (primaria, secundaria, o latente menor de un año de duración) en pacientes inmunocompetentes puede ser tratada con penicilina G benzatínica⁴. Las tablas 8 y 9 muestran los regímenes utilizados y aprobados por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention. Guías de tratamiento para enfermedades de transmisión sexual 2002). Se recomienda que se utilicen pruebas dermatológicas para personas con antecedentes de alergia a dicho medicamento, cuando no se puede utilizar, existen antibióticos alternativos pero con una eficacia menor y los cuales requieren múltiples dosis.

Sífilis Tardía

El tratamiento recomendado para la sífilis con duración mayor de un año y sin evidencia de involucro al sistema nervioso central consiste en tres dosis de penicilina G benzatínica con intervalos semanales. Un pequeño grupo de pacientes puede cursar con neurosífilis asintomática por lo que es necesario el estudio de líquido cefalorraquídeo para un tratamiento más vigoroso. Los siguientes hallazgos sugieren y justifican dicho estudio para neurosífilis asintomática: evidencia de aortitis, gomas viscerales, inflamación ocular y títulos de suero en pruebas no treponémicas mayores de 1:32⁴.

Neurosífilis

No existe un consenso para el tratamiento óptimo en la neurosífilis. Muchos estudios recomiendan penicilina G intravenosa, 2-4 millones de unidades cada cuatro horas durante 10-14 días. Un régimen alterno es la penicilina G intramuscular mas probenecid oral durante 10 a 14 días⁴.

Sífilis congénita

Se recomienda terapia durante 10 a 14 días ya sea con penicilina G intravenosa o penicilina G procaínica, otras alternativas son la ceftriaxona y la ampicilina.

Sífilis ocular

Se debe tomar en cuenta la alta prevalencia en relación con sífilis ocular y neurosífilis. Se menciona que el tratamiento preferido para tratar la sífilis ocular es el mismo tratamiento con penicilina intravenosa que en la neurosífilis²⁰. Existe controversia en cuanto a la duración del tratamiento, algunas recomendaciones van de los 6 hasta los 21 días, con un rango en cuanto a las dosis de 12 a 24 millones de unidades de penicilina G por día²⁰. Se debe examinar usualmente el líquido cefalorraquídeo en pacientes con presencia de uveítis, retinitis o neuritis óptica⁴. Para los pacientes alérgicos a la penicilina el tratamiento es aún más confuso, algunos autores han utilizado tetraciclina, eritromicina o cloramfenicol²⁰. Además del tratamiento antibiótico, los esteroides tópicos, periorculares y sistémicos tienen un rol importante para el tratamiento. Los esteroides orales o intravenosos pueden ser usados para tratar uveítis posterior, escleritis y neuritis óptica⁹.

Sífilis y VIH

El manejo de pacientes con VIH es problemático. El médico debe estar consciente de la posible reacción Jarisch-Harxheimer debido a la lisis de las espiroquetas con eliminación de antígenos parecidos a endotoxinas que a su vez provocan un padecimiento autoinmune, esta se presenta con malestar general, fiebre y escalofríos⁵. Danesh-Meyer y colegas recomiendan el uso de metilprednisolona intravenoso antes de iniciar el tratamiento con penicilina y continuarlo 1 a 2 días en pacientes con manifestaciones neuro-oftalmológicas⁴.

Tabla 8. Tratamiento de la sífilis.

Etapa de la sífilis	Tratamiento preferido	Tratamiento alternativo*
Primaria, secundaria o latente temprana	Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM, dosis única	Doxiciclina 100 mg VO dos veces al día durante 2 semanas o Tetraciclina 500 mg VO 4 veces al día por dos semanas.
Latente tardía, sífilis latente de duración incierta, o sífilis terciaria ⁺	Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM, administrada semanalmente por 3 semanas.	Doxiciclina 100 mg VO dos veces al día por 4 semanas o Tetraciclina 500 mg VO cuatro veces al día por 4 semanas.
Neurosífilis, sífilis ocular	Penicilina G acuosa 3-4 millones de unidades IV c/4 horas por 10 a 14 días.	Penicilina procaínica 2.4 millones de unidades IM diarias durante 10 a 14 días y Probenecid 500 mg VO 4 veces al día durante 10 a 14 días.
Sífilis congénita	Penicilina cristalina acuosa 100,000 a 150,000 unidades por kilogramo por día Semana 1: 50,000 U/Kg/dosis IV cada 12 horas. Semana 2: 50,000 U/Kg/dosis IV cada 8 horas por 10 días.	

*Pacientes co-infectados con VIH deben ser tratados con penicilina en todas las etapas de la infección. Pacientes alérgicos a la penicilina y VIH positivos diagnosticados con neurosífilis deben ser desensibilizados para tratamiento con penicilina.

+Todos los pacientes diagnosticados con sífilis terciaria deben de realizarse estudio de LCF para evaluar posible neurosífilis.

Origen: Centers of Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002; 51 (No. RR-6).

OBJETIVOS

Analizar una serie de casos de 9 pacientes con Sífilis ocular de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz IAP en el periodo comprendido entre los años 2004 al 2009.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, observacional donde se incluyeron los pacientes con diagnóstico de sífilis ocular en el servicio de Enfermedades Inflamatorias Oculares de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz IAP dentro de los periodos 2004 al 2009.

RESULTADOS

Se incluyeron 9 pacientes, de los cuales 8 son de género masculino y 1 del género femenino. La edad promedio de presentación se encontró de 30 años con un rango de edad de 21 a 42 años. Cuatro pacientes se encontraban en la tercera década de la vida, cuatro en la cuarta década y un paciente en la quinta década de la vida.

Las sintomatología ocular por orden de frecuencia fue: Disminución de la agudeza visual en 6 pacientes y miodesopsias en 4 pacientes. Los hallazgos oculares por orden de frecuencia fueron: Vaculitis en 4 pacientes, vitreítis en 2 pacientes, edema de papila en 2 pacientes, atrofia óptica en 1 paciente y hemorragias intrarretinianas en 1 paciente. Todos los pacientes presentaban co-infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En los estudios de laboratorio se encontró positividad con VDRL en todos los pacientes

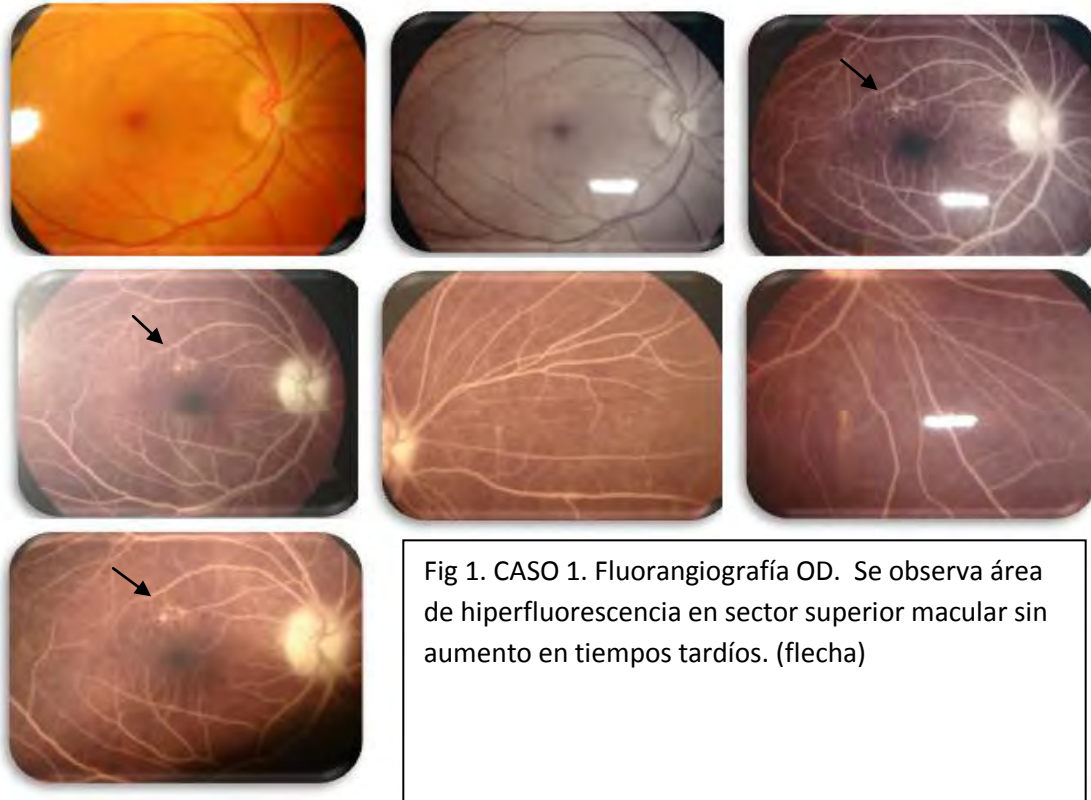
A todos los pacientes se les trató en institución del tercer nivel, recibieron antibiótico IV durante un periodo de 10 días. A continuación se revisarán 3 casos para ejemplificar.

CASO 1

El primer caso se trata de una paciente femenina de 42 años la cual acudió (19/11/2008) por referir disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo de 11 días de evolución, notándolo de forma incidental. La paciente tiene diagnóstico de VIH + de 11 meses de evolución, refiere también que su esposo tiene diagnóstico de SIDA y se le diagnosticó sífilis hace 1 año, la paciente menciona que fue valorada para sífilis, resultando negativo. Aunada a la sintomatología antes mencionada, la paciente presenta lesiones dermatológicas de 5 meses de evolución, dichas lesiones son hiperpigmentadas, ovales,

coalescen y se acompañan de dolor intenso en extremidades superiores e inferiores. A la exploración física presenta AV de OD de 20/70(.)20/50 y OI 20/400 (.) no corrige, segmento anterior sin datos patológicos en AO. A la exploración de fondo de ojo (OI) presenta papila edematosa, pliegues retinianos y vasculitis (FIG 2).

La paciente acudió el día 22/11/2008 con resultado de VDRL positivo (1:64), por lo cual presenta un cuadro compatible con nueroretinitis por sífilis, y se canaliza a hospital del seguro social donde se le da tratamiento antibiótico IV.



Agosto del 2010

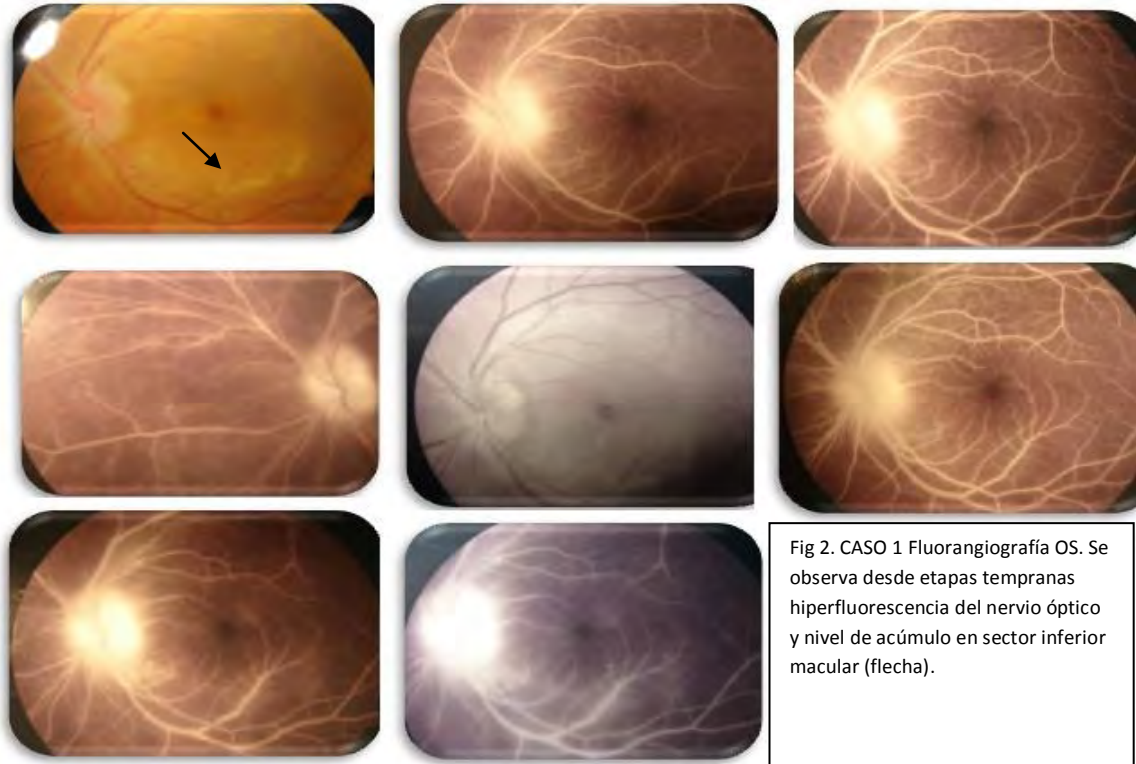


Fig 2. CASO 1 Fluorangiografía OS. Se observa desde etapas tempranas hiperfluorescencia del nervio óptico y nivel de acúmulo en sector inferior macular (flecha).

CASO 4

Paciente masculino de 27 años de edad que acude a esta institución (21/07/2008) por presentar disminución de la agudeza visual de ojo derecho de 8 días de evolución de manera súbita y sin recuperación, aunado a esta sintomatología la presencia de miodesopsias del mismo ojo. El paciente tiene de antecedente el diagnóstico de VIH + de 2 años de evolución en tratamiento este último año. A la exploración física se encuentra una AV de OD de CD 15 cm que no corrige y OI 20/25, presencia de pterigión nasal OD, queratopatía punteada superficial inferior en AO, resto de la exploración en el segmento anterior sin alteraciones. Se observa vitreítis grado II en ojo derecho, con presencia de pigmento. Fondo de ojo derecho con presencia de múltiples lesiones de bordes difusos irregulares blanquecinas, con una lesión extensa subretiniana con presencia de exudación en área macular. Ojo izquierdo con presencia de lesión con bordes difusos en arcada temporal superior periférica con presencia de exudación. Se le solicitó estudio de VDRL el cual resultó positivo, al igual que el Ac. Anti-Treponema pallidum.

Al paciente se le realizó estudio ecográfico modo A y B para descartar presencia de Desprendimiento de retina exudativo.

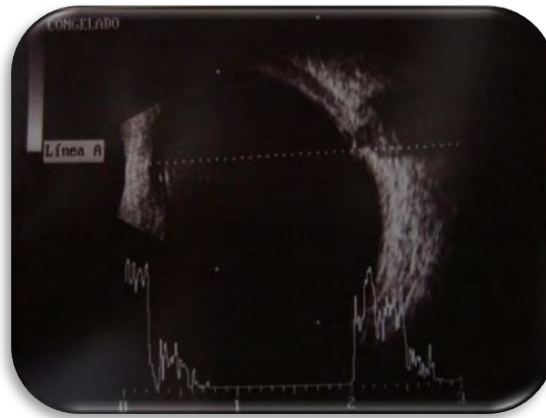


Fig 3 CASO 4. Ecografía modo A y B donde se observa eco en membrana de alta reflectividad compatible con desprendimiento de retina.

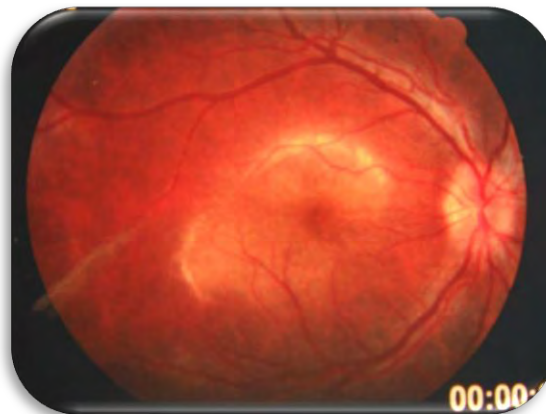


Fig 4. CASO 4. Fotografía de fondo de ojo derecho en donde se observa zona blanquecina elevada en área macular, pliegues maculares y presencia de dilatación venosa, el NO se observa con pérdida de sus bordes.



Fig 5. CASO 4. Fotografía de fondo de ojo izquierdo en donde se observa ligera palidez del nervio óptico y dilatación venosa.

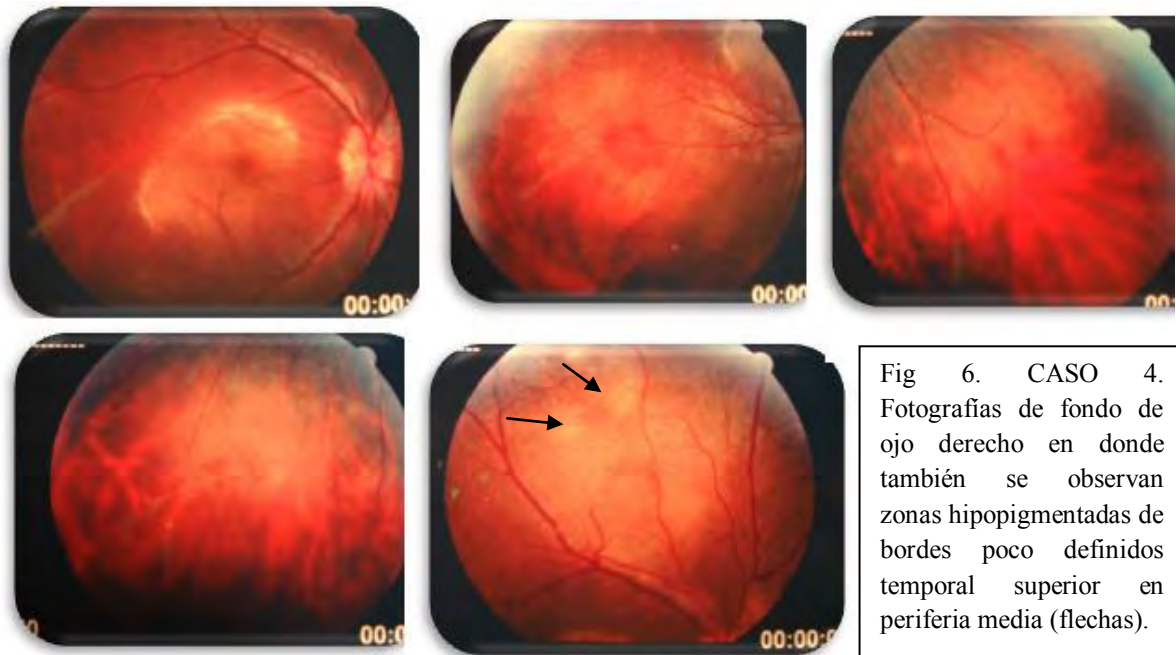
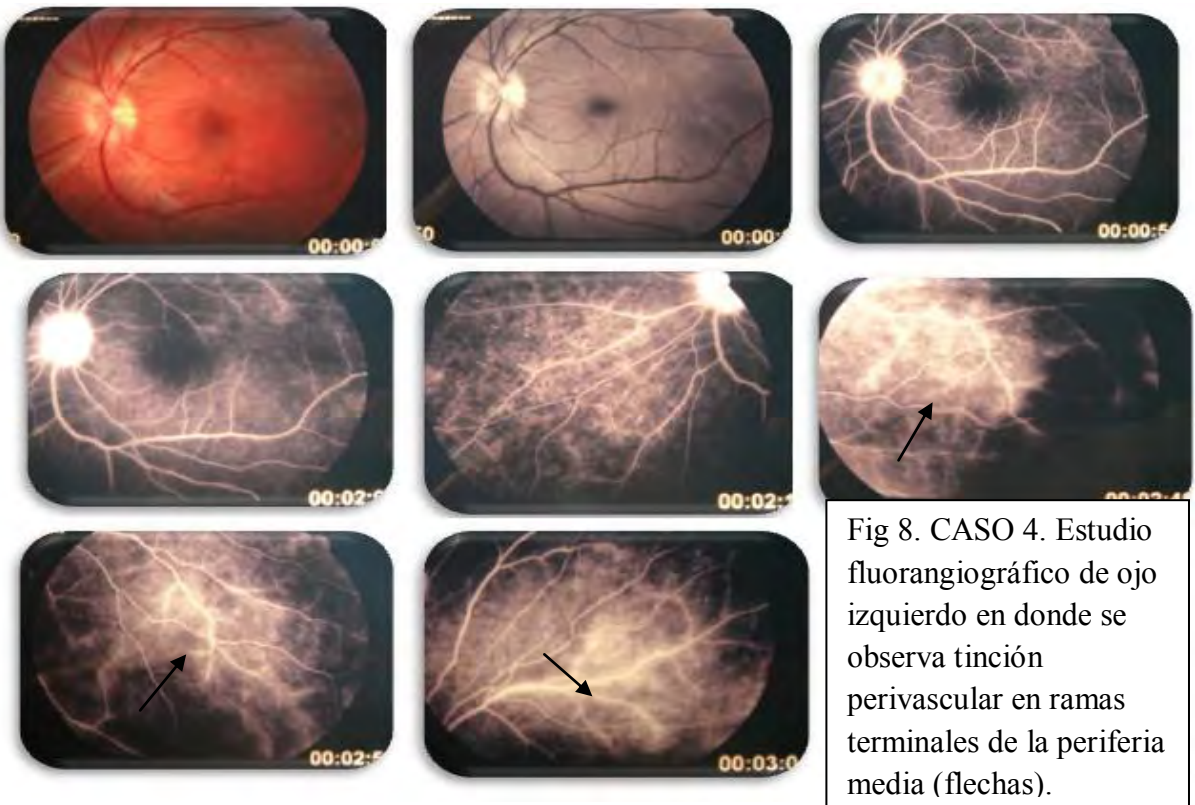
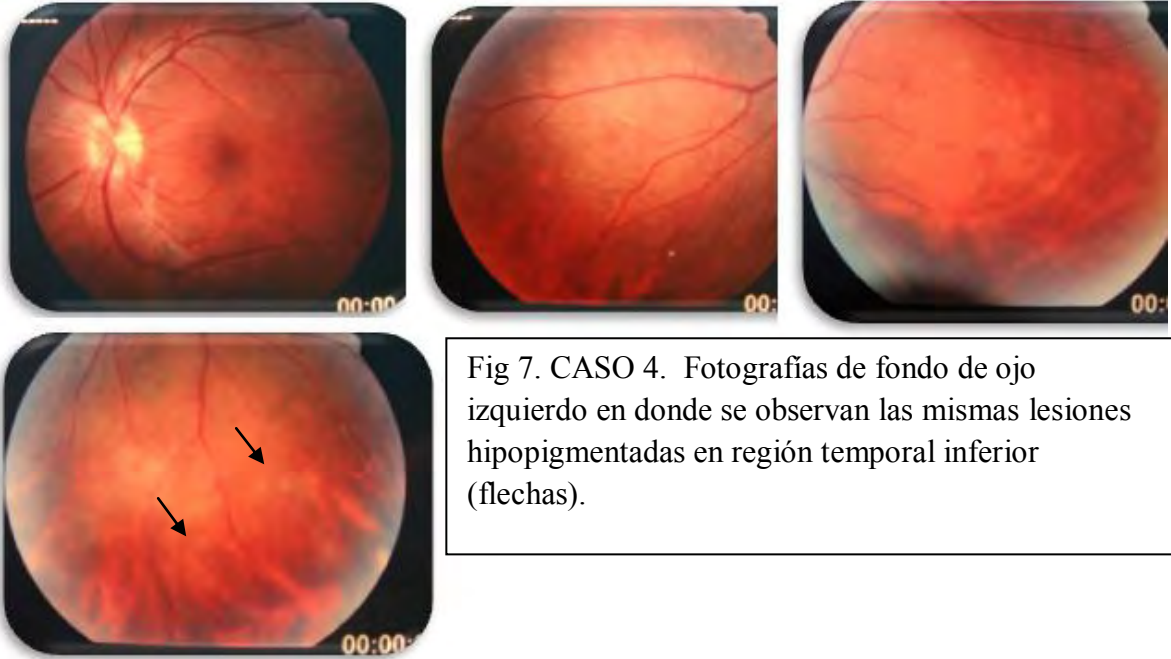


Fig 6. CASO 4. Fotografías de fondo de ojo derecho en donde también se observan zonas hipopigmentadas de bordes poco definidos temporal superior en periferia media (flechas).

Agosto del 2010



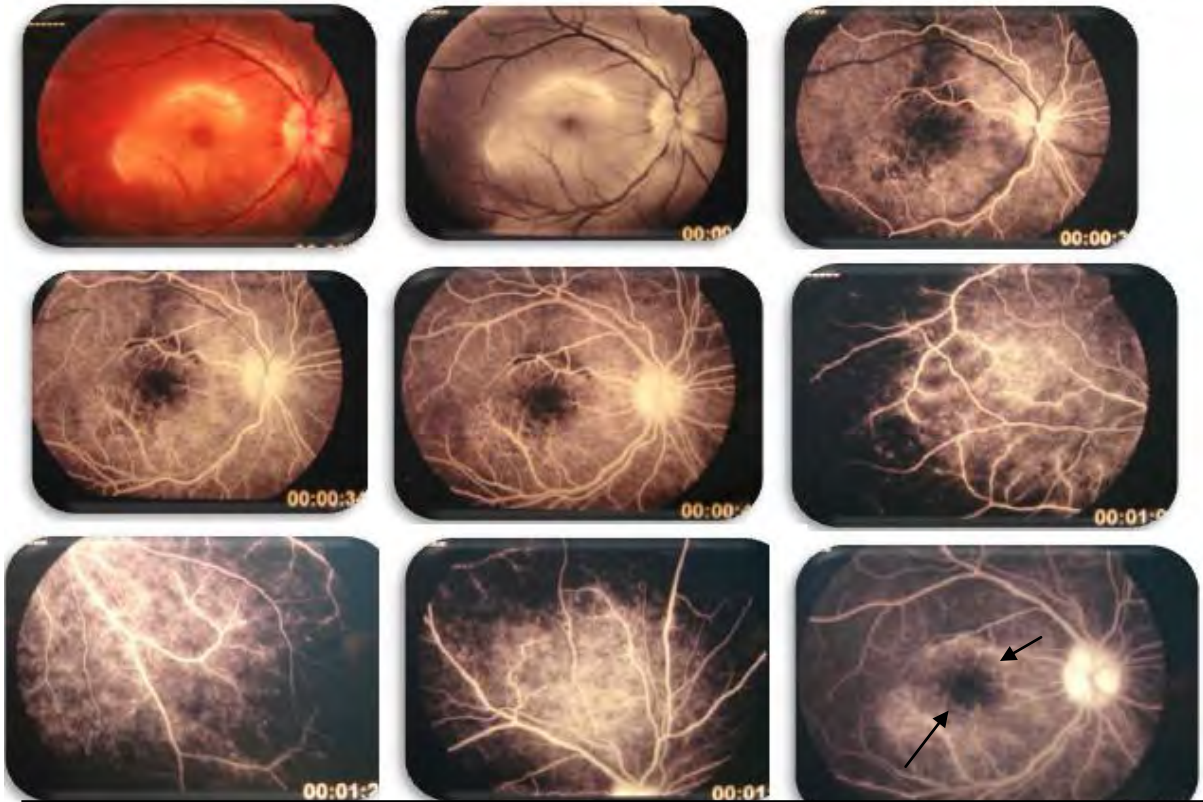


Fig 9. CASO 4. Estudio fluorangiográfico de ojo derecho en donde se observa zona de hipofluorescencia en área macular en etapas tempranas, hiperfluorescencia perivascular periférica, en tiempos tardíos se observa hiperfluorescencia por acúmulo en región central (flechas).

Después de los estudios de laboratorio, imagen y clínico se diagnostica como retinitis y vasculitis secundaria a sífilis, por lo que se inicia tratamiento antibiótico IV.

Se le realizaron estudios de fotografías de fondo de ojo y fluorangiográficos posterior al tratamiento (03/09/2008).



Fig 10. CASO 4. Fotografía de fondo de ojo derecho post tratamiento en donde se observa disminución del exudado en área macular.

En la última revisión que se le realizó (03/09/2008) el paciente refiere mejoría en la agudeza visual del ojo derecho, presentando una capacidad visual de 20/40 OD y 20/20 OI, presentaba a la exploración de fondo de ojo atrofia del epitelio pigmentado de la retina, sin presencia de datos sugestivos de vasculitis ni retinitis.

CASO 5

Paciente masculino de 31 años, VIH positivo diagnosticado hace 1 año y antecedente de sífilis diagnosticada hace 2 meses con tratamiento (Penicilina Benzatínica 1.2 millones de UI IM, 2 veces por semana), refiere (02/02/08) presentar en OD miodesopsias y fotopsias de 2 semanas de evolución así como disminución de la AV OD. A la exploración oftalmológica presenta AV OD 20/70 que no corrige (corregida con refracción 20/60) y OS 20/20. En OD, córnea con presencia de depósitos retroqueráticos finos y en cámara anterior con celularidad de ++, vitreítis en OD, fondo de ojo derecho, nervio óptico con bordes mal definidos, presencia de líquido

subretiniano peripapilar y en arcadas inferiores, OS con papila de bordes mal definidos en sector nasal y ligeramente hiperémica, área macular sin alteraciones. El paciente es referido a una institución de tercer nivel para tratamiento antibiótico IV.

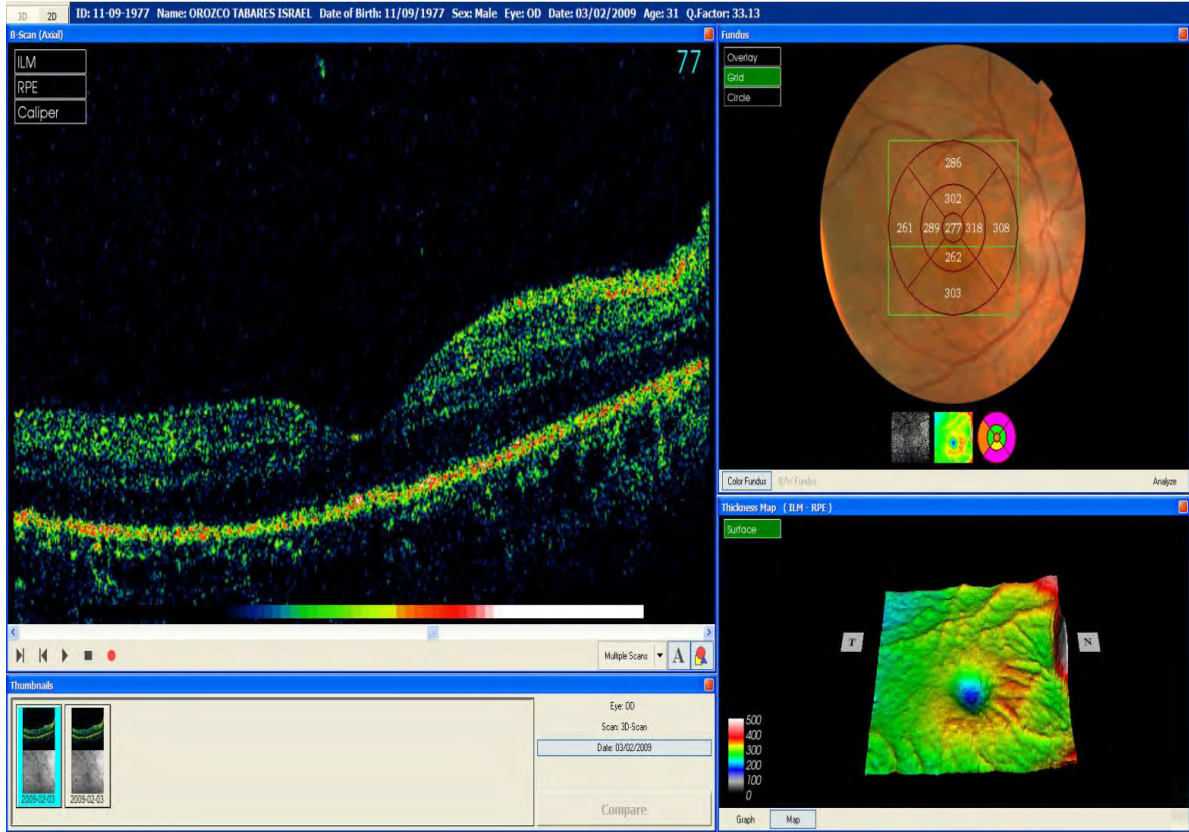


Fig 11. CASO 5. Estudio de OCT OD. Se observa en la fotografía de fondo de ojo pérdida de los bordes del NO y ligera hiperemia del mismo y presencia de líquido perimacular inferior.

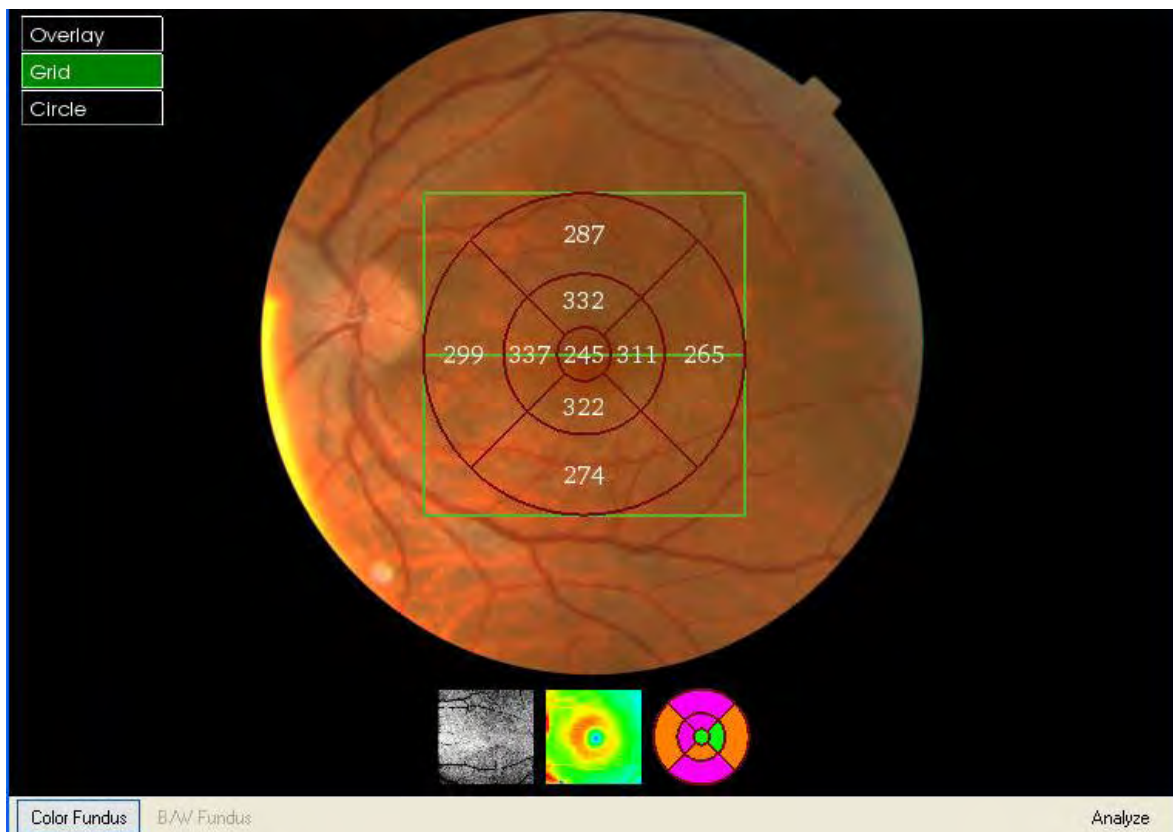


Fig 12 CASO 5. Fotografía de fondo de ojo que muestra pérdida de los bordes del nervio óptico en región nasal.

PACIENTE	SEXO	EDAD	VIH	AV INICIAL	OJO AFECTADO	Síntomas	Hallazgos Oftalmológicos
CASO 1	♀	42	+	OD 20/70 OS 20/400	AO	Disminución AV	-Edema de papila pliegues retinianos - vasculitis
CASO 2	♂	24	+	20/20	OD	Miodesopsias	Vasculitis
CASO 3	♂	21	+	20/200	OS	Miodesopsias y disminución AV	-Proliferación fibrosa- hipopigmentación área macular- -Hemorragias intraretinianas
CASO 4	♂	27	+	CD 15 cm	OD	Miodesopsias y disminución AV	Vitritis -lesiones hipopigmentadas- exudados en área macular
CASO 5	♂	31	+	20/70(.)/20/60	OD	Miodesopsias y fopsias	Depósitos retroqueráticos finos-celularidad CA ++-vitritis- Edema papilar y peripapilar
CASO 6	♂	24	+	CD 10cm	AO	Disminución AV	Atrofia óptica bilateral
CASO 7	♂	39	+	20/40(.)/20/20	AO	Ojo rojo, prurito y ardor	Hiperemia conjuntival- secreción mucopurulenta-QPS difuso-
CASO 8	♂	36	+	OD 20/20 OS 20/30	AO	Ojo rojo y Disminución AV	Vasculitis
CASO 9	♂	30	+	20/70(.)/20/20	OD	Disminución AV	Vasculitis

Tabla 1. Demografía de los 9 casos, AV Inicial, síntomas y hallazgos oftalmológicos de importancia.

Síntomas	n(%)
Disminución AV	6(66.6)
Miodesopsias	4(44.4)
Fotopsias	1(11.1)
Ojo rojo	1(11.1)

Tabla 2. Principales síntomas

DISCUSIÓN

El aumento de casos en la sífilis ocular en la última década, se encuentra reportado en varios estudios de la literatura. Doris y colaboradores, en el Reino Unido, reportaron 6 casos en el año 2004, mencionan también un aumento significativo entre los años de 1998 y 2003. En dicho estudio de los seis pacientes reportados, cuatro presentaban signos dermatológicos, en nuestro estudio únicamente un paciente presentaba lesiones en la piel. El síntoma predominante, tanto en este, como en el resto de los reportados en la literatura es la disminución de la agudeza visual⁽²⁰⁻²²⁾. Todos los pacientes presentados en este trabajo presentaban co-infección con virus de la inmunodeficiencia humana, de ahí, la importancia de que cualquier paciente infectado con el virus (VIH) se debe tener la sospecha del riesgo elevado de una infección por sífilis.

Casi todos los reportes de casos en la literatura muestran pocos casos y esto es por la presentación atípica y el diagnóstico enfocado principalmente en la sífilis. En el reporte por Browning y colaboradores se encontró que la vitreitis fue el principal signo encontrado en cuanto afección del segmento posterior, en este estudio se encontró que la vasculitis fue el hallazgo principal (44.4%).

La utilización de los exámenes serológicos para mejorar el diagnóstico y como seguimiento del tratamiento en pacientes con sífilis ocular es crucial, en varios estudios de la literatura los casos reportados, en su mayoría, fueron tratados sin considerar a la sífilis como causa etiológica. La sífilis ocular es una manifestación inusual de la enfermedad y de presentación variable, pero es de suma importancia la instauración del tratamiento debido a la posibilidad de secuelas importantes además de pérdida visual irreversible. Todos los pacientes con sífilis ocular necesitan ser tratados con dosis iguales a la neurosífilis, pero es muy importante el seguimiento de los pacientes debido a que la reinfección o recaída de la enfermedad es vista en casi el 14% de los pacientes (siendo más común en los pacientes co-infectados con VIH).

CONCLUSIÓN

La presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha ocasionado el resurgimiento de la sífilis, una enfermedad ya olvidada desde la introducción de la antibioticoterapia con penicilina. Esta es una infección sistémica de evolución crónica y con una distribución mundial. Cuando ocurre afección ocular no se encontraran signos patognomónicos por lo cual es considerada como una de las grandes simuladoras. Siempre hay que considerar la presencia de sífilis como diagnóstico diferencial de muchas afecciones oftalmológicas, esto es de suma importancia debido a que el oftalmólogo puede ser la primer persona que diagnostique esta enfermedad sistémica y es necesaria su colaboración con otros médicos para el manejo y valoración.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- RMC Leitne, C. K. (2007). La Historia del tratamiento de la Sífilis. *Revista Argentina de Dermatología* , 6-19.
- 2.- Pérez Ibáñez Maria Jesús (1995). Un problema médico y terminológico (sífilis en el siglo XVI). *Voces VI, Ediciones Universidad de Salamanca*, 61-79.
- 3.- Turnes Antonio (2005). 100 años del descubrimiento del *Treponema Pallidum*. 1-23.
- 4.- Margo Curtis, Hamed Latif, (1992). Ocular Syphilis. *Survey of Ophthalmology*, Volume 37, Number 3, 203-221.
- 5.- Teasley Laura, Foster Stephen. Syphilis: An Ophthalmologic Update 133-144.
- 6.- Smajs David, Matejkova Petra, Woznicova Vladana, Valisova Zuzana (2006), Diagnosis of syphilis by polymerase chain reaction and molecular typing of *Treponema Pallidum* *Review in Medical Microbiology* Vol 17 No 4 93-99.
- 7.- Katz Kenneth, Pillay Allan, Katherine Ahrens, Robert Kohn, Keith Hermanstynne (2010) Molecular Epidemiology of Syphilis San Francisco 2004-2007. *Sexually Transmitted Diseases*. Volume 37, Number 12, 1-4.
- 8.- Norris Steven, Cox David, George Weinstock, (2001). Biology of *Treponema pallidum*: Correlation of Functional Activities with Genome Sequence Data, *J. Mol. Microbiol. Biotechnol* Vol 3. 37-62.
- 9.- Szilard Kiss, Francisco Max Damico, Lucy Young, (2005) Ocular manifestations and treatment of Syphilis. *Seminars in Ophthalmology* Vol 20, 161-167.
- 10.- Pérez Sandra, Sisalema Victoria, Mary Ferreiro, Cornelio Arevalo, Oscar Reyes. (2000) Sífilis Secundaria: Formas Clínicas Reemergentes. *Dermatología Venezolana* 38, 34-37.
- 11.-Bhatti Tariq, (2006). Optic Neuropathy from viruses and spirochetes. 37-67.
- 12.- Martínez M. Stangogiannis E. Márquez K (2005). Uveitis de difícil diagnóstico. Caso clínico de sífilis ocular. *Informe Médico* Vol. 7, No 3 127-132.
- 13.- Hodge William, Seiff Stuart, Margolis Todd. (1998) Ocular opportunistic infection incidences among patients who are HIV positive compared to patients who are HIV negative. *Ophthalmology*. Volume 105, Number 5 895-900.
- 14.- Biotti Damien, Bidot Samuel, Sophie Mahy, Marielle Buisson, Michel Duong (2010). Ocular Syphilis and HIV infection. *Sexually Transmitted Diseases*. Volume 37 Number1 41-43.

- 15.- Chao Jennifer, Khurana Rahul, Amani A. Fawzi, Harsha Reddy Narsing Rao.(2006) Syphilis: Reemergence of an Old Adversary. *American Academy of Ophthalmology*. 2074-2079.
- 16.- Shalaby Ismail, Dunn James, Richard Semba, Douglas Jabs (1997). Syphilitic uveitis in Human Immunodeficiency Virus Infected patients. *Archives of ophthalmology* Volume 115 469-473.
- 17.- Reddy Shanton, Cubilan Leo, Anna Hovakimyan, Emmett Cunningham (2007). Inflammatory ocular hypertension syndrome in patients with syphilitic uveitis. *Br. J Ophthalmol* Vol. 91 1610-1612.
- 18.- Harisprasad Seenu, Suk Jin Moon, Richard Allen, Kirk Wilhelmus (2002). Keratopathy from Congenital Syphilis. *Cornea* Vol 21 608-609.
- 19.- Wilhelmus Kirk, Jones Dan (2006). Adult-Onset Syphilitic Stromal Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 319-321.
- 20.- Browning David (2000). Posterior Segment Manifestations of Active Ocular Syphilis, Their Response to a Neurosyphilis Regimen of Penicillin Therapy, and the Influence of Human Immunodeficiency Virus Status on Response. *American Academy of Ophthalmology* 2015-2023.
- 21.- Thompson Stanley, Kardon Randy (2006). The Argyll Robertson Pupil. *J Neuro-Ophthalmol* Vol 26 134-138.
- 22.- Fonollosa Alex, Segura Antonio, Joan Giralt, Laura Pelegrin, Alfredo Adan. (2009). Ocular Syphilis-Back Again: Understanding Recent Increases in the Incidence of Ocular Syphilitic Disease. *Ocular Immunology and Inflammation* Vol 17 207-212.