

# Sífilis maligna en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): descripción de un caso y revisión de la literatura

M. J. ROMERO-JIMÉNEZ, I. SUÁREZ LOZANO, J. M. FAJARDO PICÓ,  
B. BARÓN FRANCO

*Unidad de Enfermedades Infecciosas de Medicina Interna. Hospital Infanta Elena. Huelva*

*MALIGNANT SYPHILIS IN PATIENT WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV): CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW*

## RESUMEN

La sífilis maligna es una manifestación infrecuente de la sífilis en personas infectadas por el VIH. Sólo existen 21 casos publicados en la literatura. Con un 62% de predominio en hombres, la edad media de presentación es de 34 años. Los síntomas predominantes son lesiones cutáneas ulceradas en el 100% de los casos, fiebre en el 47% y afectación ocular en el 33%. El 80% tienen CD4 >200. La serología luética resultó positiva en todos los casos y el 81% respondieron a penicilina.

Presentamos el caso de una mujer de 18 años, diagnosticada de infección VIH, que ingresa por fiebre, úlceras orales dolorosas, lesiones eritematosas sobrelevadas y úlceras con crater por todo el cuerpo, con la sospecha inicial de varicela. La serología luética resultó positiva, así como la tinción de Warthin Starry. Tras la instauración de tratamiento con penicilina mejoraron las lesiones, aunque persisten lesiones residuales cutáneas en la actualidad.

En pacientes infectados por el VIH con fiebre y lesiones cutáneas ulceradas hay que considerar la sífilis maligna entre las posibilidades diagnósticas. Aunque los test serológicos permiten confirmar el diagnóstico, la tinción de Warthin Starry puede ser de utilidad cuando la serología es negativa. El tratamiento de primera elección es la penicilina y en caso de alergia una cefalosporina de tercera generación.

**PALABRAS CLAVE:** Sífilis maligna. Infección VIH.

## ABSTRACT

*Malignant syphilis is an infrequent manifestation of syphilis in HIV infected patients. Only 21 cases have been published in medical literature. Most frequent in men, 62%, the mean age of presentation is 34 years. The most frequent symptoms are: 100% ulcerative cutaneous lesions, 47% fever and 33% ocular affection. About 80% of the patients have a CD4 count >200. Lues serological test was 100% positive and 81% responded to penicillin.*

*We report a 18 year old woman diagnosed of HIV infection, admitted to our service because of fever, painful oral sores, over-elevated erythematous lesions and cratered ulcers all over the body, with the initial suspicion of chickenpox. Lues serology turned out to be positive, as well as the Warthin Starry stain. After penicillin treatment was initiated, skin lesions improved, although residual lesions currently persist.*

*Malignant syphilis should be considered in infected HIV patients with fever and ulcerated skin injuries as a possible diagnosis. Even though serological tests allow diagnosis confirmation, Warthin Starry stain can be useful when serology is negative. The first choice of treatment is penicillin and in case of penicillin allergy, a third generation cephalosporine should be used.*

**KEY WORDS:** Malignant syphilis. HIV infection.

*Romero-Jiménez MJ, Suárez Lozano I, Fajardo Picó JM, Barón Franco B. Sífilis maligna en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): descripción de un caso y revisión de la literatura. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 373-376.*

## INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos de la década de los ochenta pusieron de manifiesto la relación existente entre las enfermedades de transmisión sexual y el riesgo de infección por el VIH (1). La interacción entre ambas infecciones es compleja y los pacientes infectados por el VIH con sífilis pueden presentar alteraciones en la respuesta serológica a la infección (2;3), respuesta inadecuada al tratamiento (4) o manifestaciones clínicas

atípicas (5-7). La sífilis maligna es una manifestación infrecuente de la sífilis que cursa con ulceraciones cutáneas y síntomas generales graves, por lo que suele plantear serias dificultades diagnósticas en los pacientes infectados por el VIH. Su espectro clínico se conoce únicamente a través de casos esporádicos o pequeñas series. Presentamos un caso de sífilis maligna en una mujer joven infectada por el VIH y una revisión de los casos publicados en la literatura, haciendo especial énfasis en los aspectos prácticos del diagnóstico y del tratamiento.

*Trabajo aceptado:* 29 de noviembre de 2002

*Correspondencia:* Manuel Jesús Romero Jiménez. Ctra. Sevilla Huelva, s/n. Apto. 1109. 21080 Huelva. e-mail: manujromeroj@hotmail.com

## CASO APORTADO

Mujer de 18 años, adicta a heroína y cocaína, que ingresa en el hospital por fiebre, malestar general, lesiones cutáneas y sospecha diagnóstica de varicela.

Había sido diagnosticada de infección VIH a los 17 años, ejercía la prostitución y un año antes tenía 522 linfocitos CD4 sin tratamiento antirretroviral y una serología de sífilis negativa. Estando previamente bien comienza una semana antes con fiebre y malestar general. Después de unos días le aparecieron úlceras orales dolorosas y lesiones eritematosas sobreelevadas en las palmas, plantas y resto de extremidades, que se extendieron al tronco. Impresionaba de gravedad, tenía lesiones maculopapulares, vesículas, úlceras con cráter, afectación de la mucosa oral y conjuntivitis bilateral con celulitis preseptal en el ojo izquierdo (Fig. 1). La exploración neurológica era normal.



Fig. 1.

El hemograma fue normal. AST 163 U/L, ALT 73 U/L, Fosfatasa alcalina 1313 U/L, Gammaglutamiltranspeptidas 211 U/L. Linfocitos CD4 422 (19,1%), linfocitos CD8 1019 (46,2%), CD4/CD8: 0,4, 755.893 RNA copias VIH/mL (5,89 log). La serología de la sífilis era positiva con un título de RPR 1/64 y FTA +3. El examen y los cultivos del LCR eran normales. El estudio anatomopatológico de las lesiones era compatible con el diagnóstico de sífilis. Con la tinción de Warthin Starry se identificaron *Treponemas*. Fue tratada con Penicilina benzatina, mejorando las lesiones en una semana, aunque después de cuatro años persisten cicatrices residuales.

## DISCUSIÓN

La descripción clásica de la sífilis maligna fue publicada por Neisser y Haslund en 1897 (8). Aunque algunos autores han considerado la sífilis maligna como una forma precoz de sífilis terciaria, desde el tercer congreso Internacional de Dermatología de 1896 está clasificada como una forma ulcerativa agresiva, con afectación del estado general, de sífilis secundaria (9).

El primer caso de sífilis maligna en un paciente infectado por el VIH fue publicado en 1988 por Shulkin y col. (8), como una manifestación infrecuente de la sífilis.

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica en Medline de Pub-Med, entre los años 1966-2000, empleando como descriptores sífilis maligna e infección VIH y revisión manual de la bibliografía citada en las referencias localizadas.

Las características de los 21 pacientes identificados en la búsqueda bibliográfica, incluido el nuestro, se resumen en la Tabla I.

El 62 % de los pacientes eran hombres. La edad media fue de 34 años (rango 18-66) y la mayoría había adquirido la infección por el VIH a través de relaciones sexuales (82%). Solo en 3/15 (20 %) los recuentos de linfocitos CD4 eran inferiores a 200. Las manifestaciones clínicas más relevantes se resumen en la Tabla II. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas fue de 21,5 días (rango 7-42). Todos los pacientes tenían lesiones cutáneas ulceradas con centro necrótico. Como en nuestro caso las lesiones solían estar en diferentes estadios evolutivos y a menudo eran dolorosas (33 %) o pruriginosas (14%). Hay que destacar la afectación ocular, que estaba presente en 33 % de los casos.

Las pruebas serológicas fueron positivas en todos los casos, aunque en un paciente la primera determinación fue negativa. En 12/21 (57 %) pacientes se visualizaron espiroquetas mediante la tinción de Warthin Starry. La mayor parte de los pacientes fueron tratados con penicilina (17/21), con buena respuesta terapéutica. En tres ocasiones, por alergia a la penicilina, se utilizó eritromicina (8) y en una azitromicina y fue preciso emplear ceftriaxona por fracaso de ambos antimicrobianos.

Los diagnósticos que inicialmente se consideraron en los pacientes con sífilis maligna incluían varicela, herpes simple, herpes zoster, criptococosis, meningococemia, pitiriasis rosada, eritema multiforme, coccidiomicosis, infección por micobacterias atípicas, exantema por drogas y micosis fungoide.

En un estudio multicéntrico retrospectivo la frecuencia de sífilis maligna en el paciente infectado por el VIH fue 60 veces mayor que en el resto de la población (2). Diversos autores han barajado como hipótesis explicativa las interacciones entre las alteraciones de la inmunidad provocadas por el VIH sobre la respuesta a la infección por *Treponema pallidum*. Aunque la investigación sobre modelos animales con afectación de la inmunidad celular parecen apoyar esta hipótesis (10), es preciso considerar que la mayoría de los pacientes no estaban severamente inmunocomprometidos, si consideramos que el 80 % tenían más de 200 linfocitos CD4/mL y sólo uno había desarrollado un evento oportunista.

La presencia de fiebre, lesiones cutáneas en diferentes estadios evolutivos con úlceras profundas, en un paciente infectado por el VIH, debe alertar al clínico sobre la posibilidad de una sífilis maligna. Los test serológicos fueron positivos en todos los casos, generalmente a títulos elevados, lo que facilita la confirmación del diagnóstico, aunque hay que tener en cuenta que en los pacientes infectados por el VIH se han descrito reacciones falsamente positivas y falsos negativos (2;3). En pacientes con serología negativa y sospecha de sífilis maligna, la visualización de espiroquetas mediante la tinción de Warthin Starry tiene utilidad diagnóstica, si tenemos en cuenta que fue positiva en el 57 % de los casos revisados.

La penicilina fue el tratamiento inicial del 81 % de los pacientes incluidos en la revisión, con buena respuesta clí-

TABLA I

RefCaso	Edad/sexo	Fact. riesgo	Cd4	Vdrl	W-s*	Tratamiento
(9)	1	37 ; m	Udiv	556	1/128	- Tetraciclina
(8)	2	42 ; h	Homosexual	0,8	1/4096	+ Penicilina
(13)	3	32 ; h	Homosexual	327	1/32	+ Eritromicina
						Penicilina
(6)	4	44 ; h	Homosexual	0,2	1/1024	- Penicilina
(14)	5	31 ; h	-	340	1/8	+ Penicilina
(15)	6	26 ; h	Homosexual	524	1/256	+ Penicilina
(16)	7	24 ; m	Udiv	0,46	1/128	+ Penicilina
(17)	8	35 ; h	Homosexual	198	1/32	+ Cefazolina
(9)	9	28 ; h	Bisexual	493	1/128	- Penicilina
(9)	10	30 ; m	Udiv	-	1/64	- Penicilina
(9)	11	35 ; m	Udiv	-	1/64	- Penicilina
(9)	12	36 ; m	Udiv	-	1/32	- Eritromicina
						Ceftriaxona
(9)	13	27 ; m	Udiv	140	1/16	- Penicilina
(18)	14	30 ; h	Bisexual	355	1/128	+ Eritromicina
						Azitromicina
						Ceftriaxona
(19)	15	39 ; h	Homosexual	240	+	+ Penicilina
(15)	16	52 ; h	Heterosexual	1736	1/64	+ Penicilina
(20)	17	21 ; m	Heterosexual	272	1/512	+ Penicilina
(21)	18	34 ; h	Heterosexual	400	1/128	- Penicilina
(22)	19	28 ; h	-	505	1/32	+ Penicilina
(22)	20	38 ; h	-	200	1/128	+ Penicilina
	21	18 ; m	Heterosexual	522	1/64	+ Penicilina

\*w-s tinción de warthin starry

TABLA II

Manifestaciones clínicas	N	%
Lesiones cutáneas	21	100
Tronco	13	62
Extremidades	11	52
Palmas / plantas	11	52
Cara	8	38
Fiebre	10	48
Afectación oral	5	24
Afectación ocular	7	33
Prurito	3	14
Adenopatías	3	14
Alopecia	3	14

nica en todos los casos, aunque no existen datos de eficacia a largo plazo. En tres pacientes con alergia a la penicilina se utilizó eritromicina, sin mejoría clínica en ninguno de ellos, por lo que fueron considerados fracasos terapéuticos. Actualmente las recomendaciones para el tratamiento de la

sífilis publicadas por los CDC no hacen distinciones entre el paciente infectado por el VIH y el no infectado (11). Tampoco es necesario intensificar el tratamiento estándar (12). A pesar de su aparente gravedad, tras un diagnóstico y tratamiento adecuados el pronóstico es bueno, si tenemos en cuenta los datos aportados por esta revisión.

Las comunicaciones como la nuestra tienen como objetivo describir una manifestación infrecuente de una enfermedad frecuente, mediante la recopilación de casos similares publicados con anterioridad. Este tipo de comunicaciones científicas permiten conocer con mayor precisión las características clínicas, biológicas, pronósticas y la respuesta al tratamiento, en escenarios en los que es difícil una aproximación con otro tipo de diseños de investigación. También es preciso tener en cuenta las limitaciones de las revisiones de casos a la hora de valorar los resultados. En las bases de datos documentales de uso más común, las referencias bibliográficas de países anglosajones están sobre representadas y las revisiones realizadas con estas fuentes obtienen poca información del resto de los países. Las estrategias de búsqueda y la experiencia de los autores en su utilización está íntimamente relacionada con el número de referencias encontradas. Los autores de este tipo de artículos, suelen excluir los casos publicados en idiomas que desconocen, o publicadas en revistas de difícil localización.

## Bibliografía

1. Dickerson MC, Johnston J, Delea TE, et al. The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus. An application of the Bradford Hill criteria. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 429-40.
2. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med* 1996; 72: 176-81.
3. Joyanes P, Borobio MV, Arquez JM et al. The association of false-positive rapid plasma reagin results and HIV infection. *Sex Transm Dis* 1998; 2: 569-71.
4. Dibbern DA, Ray SC. Recrudescence of treated neurosyphilis in a patient with human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 53-6.
5. Hutchinson CM, Hook EW, III, Shepherd M, et al. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1994; 121: 94-100.
6. Bari MM, Shulkin DJ, Abell E. Ulcerative syphilis in acquired immunodeficiency syndrome: a case of precocious tertiary syphilis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1310-2.
7. Shalaby IA, Dunn JP, Semba RD et al. Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Ach Ophthalmol* 1997; 115: 73.
8. Shulkin D, Tripoli L, Abell E. Lues maligna in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85: 425-427.
9. Don PC, Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol* 1995; 34: 403-407.
10. Pacha J, Metzger M, Smogor W, et al. Effects of immunosuppressive agents on the course of experimental syphilis in rabbits. *Ther Exp* 1979; 27: 51.
11. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47 (RR-1): 1-111.
12. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot ET, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Eng J Med* 1997; 337: 307-14.
13. Duncan WC. Failure of erythromycin to cure secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1989; 125: 82-84.
14. Hicks CH, Maj MC, Benson PM. Seronegative Secondary Syphilis in a patient Infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) with Kaposi Sarcoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 492-5.
15. Tosca A, Stavropoulos PG, Hatzilou E et al. Malignant syphilis in HIV-infected patients. *Int J Dermatol* 1990; 29: 575-578.
16. De Rie MA, Mekkes JR, Cohen EB et al. Syphilis maligna: a HIV-related problem? *Br J Dermatol* 1991; 125: 390-1.
17. Ficarra G, Zaragoza AM, Stendardi L et al. CJ. Early oral presentation of lues maligna in a patient with HIV infection. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 728-32.
18. Sands M, Markus A. Lues maligna, or ulceronodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 387-390.
19. Misery L, Besnard V, Badel R et al. [Malignant syphilis in human immunodeficiency virus infection] [Syphilis maligne au cours de l'infection par le virus de l'immunodeficiency humaine.]. *Ann Dermatol Venerol* 1996; 123: 732-4.
20. Wappner D, Carbia S, Gioseffi L et al. Diagnosis: malignant syphilis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1343, 1447.
21. Tucker SC, Yates VM, Thambar IV. Unusual skin ulceration in an HIV-positive patient who had cutaneous syphilis and neurosyphilis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 8.
22. Liotta EA, Turiansky GW, Berberian BJ et al. Unusual presentation of secondary syphilis in 2 HIV-1 positive patients. *Cutis* 2000; 66: 383-6, 389.