

Neurossífilis Meningovascular em Doente Co-Infetado com VIH

Meningovascular Neurosyphilis in HIV Coinfected Patient

Catarina Carreira da Costa¹ , Sara Aleixo¹ , Pedro Gomes Santos¹ , João Ferreira de Sousa² , Motasem Shamasna³

Resumo:

A sífilis é uma doença reemergente, com um aumento da sua prevalência em Portugal de 14,8 vezes em cinco anos (2016-2021). Nos doentes com infeção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH), a sífilis adquire formas atípicas e mais graves, principalmente nos doentes com imunossupressão severa, sendo um dos paradigmas a neurossífilis.

Apresentamos o caso clínico de um homem de 29 anos com cefaleia com um mês de evolução, e início súbito de disartria e parestesias da hemiface esquerda. Após a investigação clínica, foi diagnosticado com neurossífilis meningovascular. Associadamente, teve o diagnóstico inaugural de infeção por VIH.

A neurossífilis mantém-se como um importante diagnóstico diferencial nos acidentes vasculares cerebrais isquémicos. No entanto, existem algumas especificidades no contexto de co-infeção sífilis/VIH que merecem atenção, principalmente com o seu aumento de prevalência.

Palavras-chave: Coinfeção; Infeção por VIH; Neurossífilis.

Abstract:

Syphilis is a reemergent disease, with a prevalence increase in Portugal of 14.8 times in five years (2016-2021). In people living with human immunodeficiency virus (HIV), syphilis appears in atypical and more severe forms, mainly in patients with severe immunosuppression, being neurosyphilis one of the paradigms.

We present a clinical case of a 29 years-old man with headache for one month, and sudden transitory speech impairment and left hemifacial paraesthesia. After clinical investigation, he was diagnosed with neurosyphilis in the form of syphilitic meningitis and meningovascular syphilis. In this episode, he was also diagnosed with HIV infection.

Neurosyphilis remains an important differential diagnose of ischemic stroke. However, there are some specificities in syphilis/HIV coinfection that deserve attention due to the increase in prevalence.

Keywords: Coinfection; HIV Infections; Neurosyphilis.

Introdução

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*.¹ Embora tenha sido uma doença controlada no passado com o surgimento da penicilina, a sífilis tem ressurgido. Segundo dados da European Centre for Disease Prevention and Control, a sua prevalência em Portugal aumentou 14,8 vezes em cinco anos (2016-2021).² Tal como para outras doenças sexualmente transmissíveis, os homens que fazem sexo com homens (HSH) mantêm-se como um grupo de risco nos países desenvolvidos, com 43,4% dos casos de sífilis reportados em Portugal em 2021.² A associação com a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) pode levar a casos clínicos de sífilis atípicos, mais graves e com evolução acelerada, observando-se um aumento da prevalência de neurossífilis nestes doentes.³⁻⁵

A neurossífilis corresponde à invasão direta do sistema nervoso, incluindo o encéfalo, espinhal medula e nervos periféricos.^{4,5} Pode ocorrer em qualquer estadio de sífilis, podendo-se dividir no atingimento das meninges, vasos sanguíneos e parênquima.^{3,4} As manifestações neurológicas podem ir desde estados assintomáticos, disfunção de nervos cranianos, meningite, acidente vascular cerebral (AVC), a formas crónicas e mais lesivas como quadros de demência e *tabes dorsalis*.^{3,4} O seu reconhecimento e tratamento precoce são essenciais para um bom prognóstico.⁴

Caso Clínico

Homem de 29 anos, leucodérmico, HSH, previamente saudável, apresentou-se no serviço de urgência com disartria e parestesias no hemicorpo esquerdo de instalação súbita, com cerca de 12 horas de evolução. Referia ainda cefaleia bifrontal persistente, associada a náuseas e vômitos, com um mês de evolução.

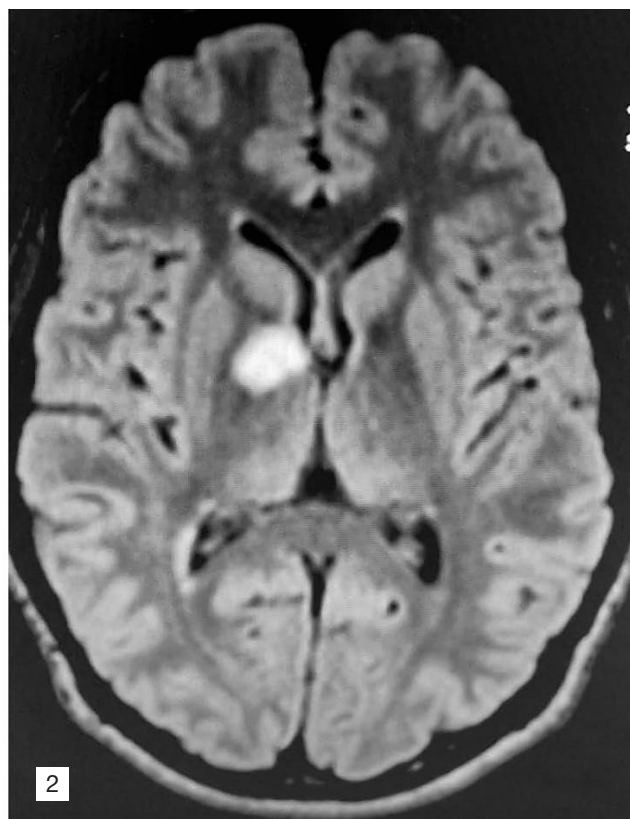
Ao exame objetivo apresentava tensão arterial de 119/64 mmHg, frequência cardíaca de 67 batimentos por minuto, frequência respiratória de 17 ciclos por minuto com saturação periférica de oxigénio de 98% em ar ambiente, e uma glicemia capilar pós-prandial de 127 mg/dL. A auscultação cardíaca era rítmica e regular, não apresentando disartria, outros défices neurológicos focais (zero pontos na *National Institute of Health Stroke Scale*) ou sinais meníngeos.

¹Serviço de Medicina Interna, Unidade Local Saúde Algarve, Unidade de Faro, Faro, Portugal

²Serviço de Doenças Infecciosas, Unidade Local Saúde Algarve, Unidade de Faro, Faro, Portugal

³Serviço de Neurologia, Unidade Local Saúde Algarve, Unidade de Faro, Faro, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.202>



Figuras 1 e 2: Imagens de ressonância magnética cerebral a mostrar lesão do território da artéria cerebral média direita. **Figura 1-** Difusão; **Figura 2-** FLAIR.

Nos meios complementares de diagnóstico realizados, a tomografia computadorizada crânio-encefálica mostrava uma “duvidosa hipodensidade do braço anterior da cápsula interna direita”. O estudo analítico inicial no serviço de urgência não tinha alterações de relevo, e o eletrocardiograma encontrava-se em ritmo sinusal.

Assim, o doente foi internado com a hipótese diagnóstica de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, para melhor caracterização, estudo etiológico e avaliação evolutiva. Iniciou aspirina 100 mg/dia e atorvastatina 40 mg/dia como prevenção secundária.

Após realização de ressonância magnética crânio-encefálica confirmou-se o diagnóstico de AVC isquêmico em território profundo da artéria cerebral média direita, observando-se ainda uma estenose focal severa no segmento M1 e realce leptomeníngeo temporo-parietal direito (Figs. 1, 2 e 3).

O doente manteve-se normotenso ao longo do internamento, analiticamente apresentando hemoglobina glicada de 5,3%, colesterol total de 109 mg/dL com LDL de 61 mg/dL, HDL de 35 mg/dL, e triglicérides de 99 mg/dL. Negava hábitos tabágicos.

Dada a idade, realizou-se um estudo etiológico mais aprofundado. O estudo da autoimunidade (anticorpos anti-nucleares, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos anti-mieloperoxidase e anti-proteinase 3, fator reumatoide,

anti-cardiolipina, anti-beta 2 - glicoproteína I e anticoagulante lúpico) e trombofilias (estudo genético, proteína S,



Figura 3: Angio-ressonância magnética cerebral a mostrar estenose no segmento M1 da artéria cerebral média direita (seta).

proteína C, antitrombina e anticoagulante lúpico) foram negativos, tal como as serologias para vírus de Hepatite B e C, *Borrelia* spp. e *Brucella* spp. No entanto, a serologia para VIH 1 e 2 revelou-se reativo, com serologia de discriminação VIH-1/VIH-2 reativa para VIH-1. As serologias de *Treponema pallidum* também foram positivas, inicialmente com teste não-treponémico por quimioluminescência e confirmado com o teste treponémico *rapid plasmin reagin* (RPR) com título de 1:256.

O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi realizado dada a hipótese diagnóstica de neurosífilis. Este apresentava pleocitose linfocitária com 81 células/mm³, consumo de glicose com 56 mg/dL, proteinorráquia de 143 mg/dL, e VDRL positivo com título de 1:16, estando confirmado o diagnóstico de neurosífilis. Concomitantemente foram excluídas outras infeções do sistema nervoso central, com painel de agentes neurotrópicos negativo, incluindo *Cryptococcus neoformans*, tal como o exame direto e cultural de micobactérias. O doente iniciou terapêutica com benzilpenicilina 4 milhões de unidades endovenosa a cada 4 horas, durante 10 dias. Durante o internamento não se verificou a recorrência dos défices descritos pelo doente previamente à admissão, verificando-se ainda a resolução da cefaleia após início da terapêutica antibiótica.

Em relação à infeção por VIH-1, a carga viral era elevada de 928 694 cópias/mL, e a contagem de CD4⁺ era de 457 células/ μ L. Foi iniciada terapêutica anti-retrovírica (TARV) com bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida, mantendo-se em seguimento na consulta de Imunodeficiência após a alta.

Discussão

A invasão do sistema nervoso pelo *Treponema pallidum* ocorre até cerca de 30% dos doentes nos estádios primários e secundários da sífilis, com clearance espontânea posterior na maioria das pessoas imunocompetentes, sem significado clínico.^{4,6} A neurosífilis meningovascular é das apresentações mais comuns de neurosífilis, sendo o seu paradigma o AVC, causado por arterite de pequenos e médios vasos. Neste caso clínico, para além da complicação vascular com estenose focal, o doente apresentava também meningite sífilítica. As formas meníngeas e vasculares da neurosífilis frequentemente coexistem nos primeiros anos de infeção,⁴ sendo, classicamente, a forma vascular mais tardia.^{3,5} No entanto, neste caso clínico, a sua aceleração pode ser promovida pela co-infeção com VIH.

As pessoas com infeção por VIH têm duas vezes mais probabilidade de neurosífilis, com clínica mais precoce e menor resposta à terapêutica.^{5,7} Existe evidência de uma relação sinérgica entre as duas infeções, sendo que a sífilis promove o risco de aquisição e transmissão de VIH e a infeção por VIH influencia a apresentação, diagnóstico e progressão da sífilis, especialmente em doentes com

imunossupressão grave.^{4,8} A infeção por VIH na presença de sífilis é facilitada pela inoculação na úlcera primária, mas também por um efeito de imunossupressão transitório que leva a menor resposta do hospedeiro.⁴ Já a infeção por sífilis num doente previamente infetado por VIH está dependente do grau de imunossupressão, com contagens de células CD4⁺ \leq 350/uL a estarem associadas a maior gravidade e/ou atipia da sífilis. Estes mesmos doentes têm três vezes mais probabilidade de desenvolvimento de neurosífilis.⁴

A abordagem da neurosífilis nas pessoas com VIH tem algumas especificidades.

1. Começando pelo seu diagnóstico, há uma maior taxa de falsos negativos nas pessoas com VIH, com necessidade de recurso a testes alternativos quando a suspeita é elevada.¹ Por outro lado, as pessoas com VIH também podem apresentar uma pleocitose ligeira no LCR, sem que tal tenha significado clínico. Um limiar mais alto de \geq 20 células/ μ L parece melhorar a especificidade para neurosífilis nas pessoas com infeção por VIH naíve.^{1,9} Já nos doentes sob TARV e/ou carga viral indetetável, um limiar mais baixo, de $>$ 10 células/ μ L, poderá ser mais apropriado.⁴
2. O estudo do LCR deve ser realizado sempre que seja diagnosticada sífilis com sintomas neurológicos. No entanto, nas pessoas com infeção por VIH foi ponderada a sua realização em doentes com sífilis e CD4⁺ \leq 350/uL e/ou títulos de RPR \geq 1:32, mesmo na ausência de sintomas neurológicos, pela maior prevalência de neurosífilis.⁹ O diagnóstico e tratamento da neurosífilis assintomática é controverso por não haver de evidência de efeitos a longo prazo.⁸ As normas europeias de 2020 e as norte americanas de 2021 não recomendam a sua pesquisa na ausência de sintomas neurológicos, independentemente do estadio da infeção VIH.^{1,8,10} As normas europeias abrem a exceção aos doentes diagnosticados com sífilis terciária (gomatosa ou cardiovascular).¹⁰ Apesar disso, alguns especialistas continuam a recomendar a sua análise em doentes VIH em três situações: diagnóstico de sífilis latente tardia ou terciária com CD4 \leq 350/uL e/ou RPR \geq 1:32; falência na resposta serológica; e regimes terapêuticos para sífilis tardia sem penicilina.⁸
3. O início da TARV é essencial, potenciando a resposta ao tratamento da neurosífilis.^{1,4,9} Num estudo que comparou doentes co-infectados com e sem TARV, os doentes sob TARV têm taxas de respostas clínicas superiores em 13 vezes e taxa de normalização do LCR (contagem de células e proteínas) quatro vezes maiores.⁹ Num outro estudo em pessoas com VIH, a TARV reduziu a falência terapêutica da neurosífilis em 60%, tal como diminui a probabilidade do diagnóstico de neurosífilis em 65%.⁹

4. Dada a taxa de resposta à terapêutica ser mais baixa nestes doentes, a sua monitorização é essencial.^{1,4} É definido como resposta à terapêutica descida dos títulos serológicos em quatro vezes.⁸ No entanto, é controverso se nos doentes com infeção por VIH tal também se aplica, sendo sabido que a resposta é mais lenta.⁸ Em caso de não atingir a cura, o retratamento também é controverso, principalmente se assintomático.^{1,8} A descida dos níveis serológicos é um preditor da resposta a nível do sistema nervoso, obviando a necessidade de punção lombar para monitorização.¹ Nos doentes VIH sob TARV e em supressão virológica, estas preocupações na monitorização e resposta parecem não se justificar, sendo em tudo semelhante aos doentes sem VIH.¹

A neurosífilis mantém-se como um importante diagnóstico etiológico dos acidentes vasculares cerebrais, principalmente em doentes jovens com comportamentos sexuais de risco. Pela associação crescente entre a neurosífilis e a infeção por VIH, torna-se imperativa a sua testagem, tendo influência direta no diagnóstico, tratamento e seguimento destes doentes. ■

Apresentações / Presentations

Este trabalho foi apresentado no Congresso Nacional de Medicina Interna, que decorreu em maio de 2023, sob a forma de e-poster.

Declaração de Contribuição

CCC – Conceção, recolha de informação e escrita do artigo.
SA, PGS, JFS – Conceção, recolha de informação e revisão do artigo.
MS - Conceção, recolha de informação, orientação e revisão do artigo.
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

CCC - Designing, gathering information and writing the article.
SA, PGS, JFS - Designing, gathering information and revising the article.
MS - Designing, gathering information, guiding and revising the article.
All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Responsabilidades Éticas Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.
Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.
Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.
Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Catarina Carreira da Costa - catarinaicosta@gmail.com
Serviço de Medicina Interna, Unidade Local Saúde Algarve, Unidade de Faro, Faro, Portugal - Rua Leão Penedo, 8000-386 Faro

Recebido / Received: 2023/12/28

Aceite / Accepted: 2024/02/02

Publicado online / Published online: 2024/07/05

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 - Neurosyphilis, Ocular Syphilis, and Orosyphilis. Published online 2021. [consultado Jan 2023] Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/neurosyphilis.htm>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. [consultado Dez 2023]. Disponível em: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2023;ciad437. doi: 10.1093/cid/ciad437.
- Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH, Lawrence D. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol*. 2018;18:211-8. doi: 10.1136/practneurol-2017-001754.
- Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381:1358-63. doi: 10.1056/NEJMr1906228.
- Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. *Sex Transm Dis*. 2018;45:147-51. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000723
- Zhou J, Zhang H, Tang K, Liu R, Li J. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. *Front Med*. 2022;9:1-10. doi: 10.3389/fmed.2022.800383
- Ren M, Dashwood T, Walmsley S. The Intersection of HIV and Syphilis: Update on the Key Considerations in Testing and Management. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2021;18:280-8. doi: 10.1007/s11904-021-00564-z
- Ghanem KG. Evaluation and management of syphilis in the HIV-infected patient. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:140-6. doi: 10.1007/s11908-010-0083-6
- Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:574-88. doi: 10.1111/jdv.16946