

Neurosífilis

Revisão Clínica e Laboratorial

Ana Margarida Barros*; Ana Paula Cunha*; Carmen Lisboa*; Maria José Sá†; Carlos Resende*

*Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de São João, Porto; †Serviço de Neurologia, Hospital de São João, Porto e Instituto de Anatomia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

As manifestações neurológicas de sífilis tornaram-se raras após a introdução da penicilinoterapia. No entanto, a partir da década de 70, verificou-se um aumento do número de casos, particularmente em associação com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Este aumento da incidência de sífilis, observável também na Europa e nos Estados Unidos da América, poderá traduzir-se num acréscimo do número de casos de neurosífilis observados na prática clínica. É importante conhecer o carácter polimórfico da neurosífilis, a qual pode mimetizar múltiplas afecções do sistema nervoso central. Importa ainda conhecer os diferentes perfis das reacções serológicas da sífilis, a bioquímica e os padrões electroforéticos de Imunoglobulina G no Líquido cefalorraquidiano que, em conjugação com os achados clínicos, possibilitam um diagnóstico correcto.

Nos doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana, o diagnóstico de neurosífilis assume algumas particularidades, nomeadamente a possibilidade de confusão das suas manifestações clínicas com outras infecções do sistema nervoso central como a infecção pelo próprio vírus da imunodeficiência humana ou infecções oportunistas, e a maior taxa de falsos negativos das reacções serológicas da sífilis. Pelas razões acima mencionadas, os autores fazem uma revisão dos aspectos clínicos e laboratoriais da doença e das recomendações terapêuticas mais recentes.

Palavras-chave: Neurosífilis; Sífilis; Líquido céfalo-raquidiano.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 19(3): 121-129

INTRODUÇÃO

A sífilis, doença infecciosa crónica causada pelo *Treponema pallidum*, conhecida há mais de 5 séculos, sofreu um declínio notável após a introdução da penicilinoterapia em 1943 (1). No entanto, continua a ser um importante problema de Saúde Pública, com aumento da incidência nos finais dos anos 90, sobretudo na Ásia e África sub-Sahariana, ocorrendo também recrudescência na Europa e nos Estados Unidos da América (2), possivelmente relacionada com a alteração dos comportamentos sexuais e a mobilidade populacional (3). A Organização Mundial de Saúde estima 333 milhões de novos casos por ano de Doenças de Transmissão Sexual no mundo, dos quais 12 milhões correspondem a doentes com sífilis (2).

A infecção é contraída, habitualmente, por contacto sexual com lesões ou fluidos corporais infectados. Menos comum é a transmissão transplacentária da mãe infectada para o feto e, mais raramente, por transfusão sanguínea ou punção com instrumentos contaminados (4).

A evolução da sífilis é classicamente dividida em 3 fases sintomáticas (primária, secundária e terciária) e 2 assintomáticas (latente precoce e tardia). A sífilis primária é seguida, quase sempre, por manifestações de sífilis

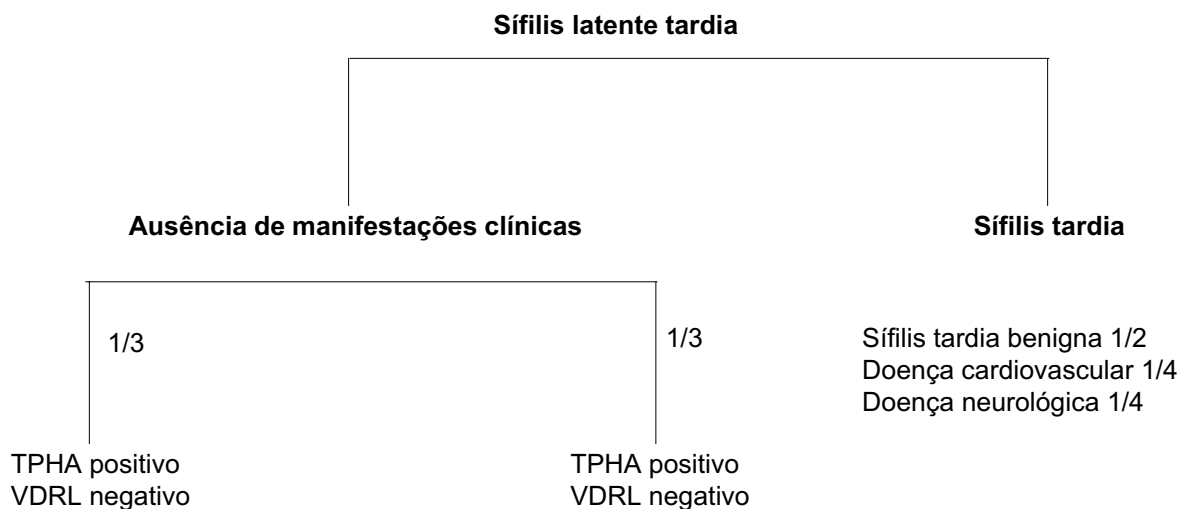
secundária que, por sua vez, precedem um período de latência. No período de sífilis latente precoce (até 1 ano após o contacto) podem ocorrer recidivas de sífilis secundária em 25% dos casos, mas após este período não voltam a suceder recidivas. A evolução da sífilis latente tardia (1 ano após o contacto) rege-se pela clássica regra dos terços. Num terço dos casos não há manifestações da doença e as reacções serológicas não treponémicas de sífilis, nomeadamente o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), tornam-se negativas. Noutro terço, o VDRL permanece positivo, habitualmente com título baixo, mas igualmente sem quaisquer sinais ou sintomas de sífilis. No último terço ocorre sífilis tardia ou terciária. Cerca de metade destes doentes têm sífilis tardia benigna, um quarto doença cardiovascular e o restante quarto doença neurológica (5) (Tabela 1).

Se não tratada, a sífilis persiste por várias décadas e pode mesmo ser fatal por doença dos grandes vasos, paralisia geral e ataxia progressiva (6).

PATOGÉNESE

A invasão das meninges pelo *Treponema pallidum* durante a disseminação sistémica da sífilis, é frequente

Tabela 1 - Evolução natural da sífilis latente tardia.



TPHA - *treponema pallium*; VDRL- *Venereal Disease Research Laboratory*

e precoce, quer na sífilis primária quer na secundária, mas geralmente de forma transitória. Após a invasão inicial do sistema nervoso central (SNC) na sífilis precoce, a infecção pode resolver espontaneamente, persistir como meningite sífilítica assintomática ou evoluir para formas sintomática da doença (5). Nas fases iniciais da neurosífilis, até 5 a 12 anos após a infecção primária, as alterações patológicas estão limitadas à infiltração perivascular das meninges por linfócitos e plasmócitos, designando-se por sífilis meningovascular (5). As células inflamatórias invadem a parede dos vasos sanguíneos, originando arterite e eventual oclusão luminal por trombose, em isquemia e enfarte (7). O envolvimento parenquimatoso ocorre na neurosífilis tardia, habitualmente 18 a 25 anos depois da infecção primária, caracterizando-se por degenerescência e perda neuronal e gliose (7). Observa-se atrofia do cérebro e espessamento das meninges. Na tabes dorsalis, a porção proximal das raízes posteriores está infiltrada com linfócitos e plasmócitos e as colunas posteriores ficam atroficas (7).

A neurosífilis não é mais do que um quadro de meningovascularite crônica, capaz de produzir lesões vasculares e parenquimatosas no cérebro e na medula espinal (5). Não é possível prever quais dos casos irão resolver espontaneamente, desconhecendo-se as razões pelas quais alguns doentes nunca desenvolvem a doença (5).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação de neurosífilis é extremamente complexa, não só pelo facto de assumir quadros clínicos

multifacetados, mas também porque se caracteriza por aspectos histopatológicos variados e pelo envolvimento de diversas áreas anatómicas. Grosseiramente podemos classificá-la em assintomática, meníngea, parenquimatosa e gomatososa (Tabela 2). No entanto, esta classificação rígida não corresponde à realidade clínica, uma vez que, na prática, existem intersecções importantes dos quadros neurológicos (5).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Neurosífilis assintomática

Na neurosífilis assintomática há apenas alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR), nomeadamente pleocitose linfocitária, elevação das proteínas e reacções serológicas de sífilis positivas, sem quaisquer sintomas ou sinais clínicos. Os testes serológicos não treponémicos, como o VDRL e *Rapid Plasma Reagin* (RPR), podem ser negativos (em menos de 39% dos doentes), mas testes treponémicos, como *Microhemagglutination Assay with Treponema Pallidum* (TPHA) e *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test* (FTA-ABS), são habitualmente reactivos no líquido cefalorraquidiano e no soro (4). Na ausência de tratamento, a neurosífilis assintomática pode persistir desta forma, resolver espontaneamente ou progredir para formas sintomáticas. Quanto maior o tempo decorrido após a infecção inicial, com persistência das alterações do líquido cefalorraquidiano, maior é a probabilidade de desenvolvimento de doença neurológica sintomática (5).

Meningite sífilítica aguda

O período de incubação é inferior a 1 ano na maioria

Tabela 2 - Classificação da neurosífilis (5).

Assintomática	Meníngea	Parenquimatosa	Gomatosa
Precoce	Meningite sífilítica aguda	Paralisia geral	Cerebral
Tardia	Meningovascular	Tabes <i>dorsalis</i>	Espinal
	Cerebral	Paresia tabética (mista)	
	Espinal	Atrofia óptica	

dos doentes e, em 25% dos casos, é a primeira manifestação da sífilis. As principais alterações neurológicas incluem lesão dos nervos cranianos, particularmente do II, VI, VII e VIII, e sinais de hipertensão intra-craniana (7). A surdez neurosensorial, envolvendo inicialmente apenas altas frequências, ocorre em 20% dos casos (5). A hidrocefalia sífilítica aguda apresenta-se com as manifestações clínicas de hipertensão intra-craniana e surge habitualmente 3 a 7 meses após a infecção primária (5).

Clinicamente, a meningite sífilítica manifesta-se habitualmente por cefaleias, náuseas, vômitos e rigidez da nuca (7). O processo inflamatório pode afectar também o epêndima e os vasos cerebrais, originando endarterite, oclusão vascular e enfarte cerebral, com consequentes sinais neurológicos focais como afasia e hemiplegia (5).

Sífilis meningovascular

A sífilis meningovascular envolve qualquer área do sistema nervoso central, sendo tradicionalmente subdividida em cerebrovascular e da medula espinal (Tabela 2). É definida pela ocorrência de sinais neurológicos focais em associação com manifestações de inflamação meníngea. Os sinais neurológicos focais resultam da ocorrência de zonas de isquemia, secundárias a endarterite por infiltração da parede das artérias de pequeno e médio calibre por linfócitos e plasmócitos. O território da artéria cerebral média é o mais atingido e, frequentemente, há múltiplas áreas de oclusão arterial. Na sífilis cerebrovascular, os síndromes neurológicos são comparáveis aos que ocorrem na doença aterosclerótica. As manifestações mais frequentes são, por ordem decrescente, hemiparésia ou hemiplegia, afasia e convulsões (5). O quadro clínico pode ter início súbito ou ser precedido de sintomas inespecíficos, como cefaleias, insónia ou alterações do humor. Em grupos etários mais elevados, os enfartes cerebrais por neurosífilis podem ser, com facilidade, atribuídos a acidentes vasculares cerebrais. Em adultos jovens sem factores de risco cardiovascular, com quadros clínicos compatíveis com isquemia cerebral, a possibilidade de

sífilis meningovascular tem de ser sempre equacionada, sendo mandatória a realização de reacções serológicas de sífilis (5).

A sífilis meningovascular da medula espinal é rara e engloba a meningomielite sífilítica (forma mais comum, caracterizada por meningite espinal crónica) e a sífilis vascular espinal ou mielite transversa sífilítica (caracterizada por envolvimento arterial intra-espinal), estando quase sempre associada a doença cerebral. Clinicamente caracteriza-se por fraqueza muscular e parestesias dos membros inferiores, que progridem para paraparésia ou paraplegia, associada a incontinência de esfíncteres. As alterações sensitivas das pernas, como dor e parestesias, são proeminentes. A paraparésia é espástica, excepto se predominam as manifestações de sífilis vascular espinal, em que ocorre paraplegia flácida (5).

A sífilis cerebrovascular surge geralmente 5 a 12 anos após a infecção sífilítica inicial, mais cedo que a paralisia geral ou a tabes dorsalis, podendo progredir para estas duas formas finais. A sífilis meningovascular da medula surge geralmente 20 a 25 anos após a infecção sífilítica inicial (5).

Neurosífilis parenquimatosa

A neurosífilis parenquimatosa divide-se, por sua vez, em paralisia geral e tabes dorsalis.

A paralisia geral, sinónimo de neurosífilis parética e demência paralítica, ocorre 15 a 20 anos após a infecção inicial, sendo actualmente rara (5). Corresponde a uma meningoencefalite crónica e progressiva, com alterações cognitivas iniciais que evoluem invariavelmente para demência (8). O quadro clínico combina, portanto, manifestações que podem mimetizar qualquer doença psiquiátrica com alterações neurológicas. Os primeiros sintomas incluem perda gradual de memória, diminuição da capacidade intelectual e alterações da personalidade e do comportamento. O desenvolvimento de manifestações psicóticas pode levar ao internamento destes doentes em hospitais psiquiátricos (5,9). As alterações neurológicas mais comuns consistem em tremores faciais e da língua, perturbações da fala, atrofia

óptica e anomalias pupilares, nomeadamente pupilas de Argyll Robertson (pupilas pequenas não reactivas com a estimulação luminosa mas que contraem no reflexo de acomodação/convergência) (7). Se não tratada, a paralisia geral evolui para apatia, hipotonia, deterioração física e demência, levando à morte em 4 a 5 anos. O tratamento interrompe a progressão, mas raramente ocorre recuperação das funções neurológicas e cognitivas perdidas (8).

A tabes dorsalis, actualmente uma raridade, ocorre 20 a 25 anos após a infecção sífilítica inicial não tratada, resultando do atingimento das colunas posteriores da medula espinal e das raízes posteriores (5). As manifestações clínicas habituais incluem parestesias e disestesias, sobretudo nos membros inferiores, e perda progressiva das sensibilidades proprioceptiva e vibratória (7). O doente apresenta, tipicamente, uma marcha de base alargada (7).

Pode ocorrer, ainda, atrofia óptica, anomalias pupilares com presença de pupilas de Argyll-Robertson e disfunção dos esfíncteres (8). Pensa-se, actualmente, que as dores lancinantes atribuídas à tabes dorsalis no passado, seriam provocadas pelos metais pesados usados no tratamento da neurosífilis na era pré-antibiótica (7).

Atrofia óptica

A atrofia óptica pode surgir como manifestação isolada de neurosífilis, ocorrendo perda gradual da visão, inicialmente apenas de um olho, mas posteriormente também do outro (5).

Sífilis gomata

As gomas do sistema nervoso são extremamente raras, localizando-se nas cisternas da base, nas leptomeninges ou no parênquima (7). Originam manifestações clínicas de lesão ocupando espaço, nomeadamente sinais neurológicos focais e lesão de nervos cranianos por compressão sobre estruturas adjacentes (7).

Ocasionalmente os sintomas de neurosífilis restringem-se a manifestações oculares ou auditivas. De facto, a sífilis continua a ser uma importante causa de doença ocular, sendo a uveíte a manifestação mais comum (10). A otossífilis é uma causa rara e tratável de hipoacusia neurosensorial progressiva (5).

EXAMES AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de neurosífilis baseia-se na história clínica, exame objectivo e estudos laboratoriais, particularmente a avaliação das reacções serológicas de sífilis no sangue e no líquido cefalorraquidiano.

ESTUDOS LABORATORIAIS

Serologia

Na ausência de demonstração de espiroquetas em exsudado ou tecido lesional por microscopia de campo

escuro ou imunofluorescência directa, as quais são frequentemente impraticáveis, a presença de reacções serológicas de sífilis positivas é essencial para o diagnóstico da doença. Estas dividem-se em 2 tipos: as reacções não treponémicas, baseadas na cardiolíplina, como o VDRL e a RPR, e as reacções treponémicas como o TPHA e o FTA-ABS.

Os testes não treponémicos, mais simples e pouco dispendiosos, são largamente usados para rastreio e seguimento da resposta ao tratamento, sendo o seu antigénio uma combinação de cardiolíplina, colesterol e lecitina. Usualmente tornam-se reactivos 4 a 5 semanas após a infecção e revertem para negativos na sífilis latente, em 25 a 30% dos doentes. O teste de VDRL, o mais utilizado, deverá ser determinado quantitativamente pelo título de diluição da amostra, sendo quantificado como o valor de uma progressão geométrica pelo factor de 2 (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, etc). Títulos altos ($\geq 1:32$) indicam doença activa, enquanto títulos baixos ($\leq 1:8$) podem persistir durante anos após tratamento de sífilis tardia. Têm uma alta taxa de falsos-positivos, que constituem 1 a 2 % dos testes não treponémicos reactivos (11). Os testes treponémicos têm como antigénio a totalidade ou um fragmento do *Treponema pallidum*, sendo mais elaborados e dispendiosos que os não treponémicos mas com maior sensibilidade e especificidade. São usados para confirmação e aumento da acuidade diagnóstica.

Avaliação do líquido cefalorraquidiano

O estudo do líquido cefalorraquidiano está indicado nos doentes com sífilis que apresentem qualquer um dos seguintes critérios: a) sinais ou sintomas neurológicos ou oftalmológicos; b) evidência de sífilis terciária activa (aortite, gomas, irite, entre outras); c) falência terapêutica (não descida do valor do VDRL para um quarto, 6 meses após tratamento de sífilis recente); d) doente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) com sífilis latente tardia ou indeterminada (12). Alguns autores recomendam também a realização de punção lombar nos doentes com sífilis latente se o VDRL for superior ou igual a 32 diluições (12). Habitualmente as alterações do líquido cefalorraquidiano em doentes com neurosífilis surgem nos primeiros 3 a 5 anos após a infecção primária. Se 5 anos após uma infecção sífilítica o líquido cefalorraquidiano for normal, a probabilidade de o doente vir a desenvolver neurosífilis é extremamente baixa (5).

As principais técnicas de avaliação do líquido cefalorraquidiano incluem a citomorfologia com contagem diferencial de células, o estudo proteico (proteínas totais e perfil electroforético), as serologias e a pesquisa de bandas oligoclonais de imunoglobulinas por focagem isoeléctrica (13).

O líquido cefalorraquidiano pode ser considerado globalmente um ultrafiltrado do plasma, do qual 80% das proteínas são transudadas e apenas 20% são sintetizadas no sistema nervoso central (14). A albumina, proteína dominante no líquido cefalorraquidiano, é uma proteína de baixo peso molecular, sintetizada apenas no hepatócito, que atravessa livremente a barreira hemato-encefálica

(BHE). Assim, o aumento da albumina no líquido cefalorraquidiano reflecte disfunção da BHE (15). No que se refere à citologia, o líquido cefalorraquidiano é pobre em células e as que se encontram são mononucleadas, um terço monócitos e dois terços linfócitos, provenientes do sangue. Nas doenças inflamatórias intra-cranianas, estes linfócitos são activados em plasmócitos secretores de anticorpos e nas infecções bacterianas surgem habitualmente polimorfonucleares (14). No líquido cefalorraquidiano normal a contagem celular é inferior a 5 leucócitos/mm³ e a concentração de proteínas totais é inferior a 45 mg/dl.

As alterações habituais do líquido cefalorraquidiano na neurosífilis activa incluem pleocitose com contagem de leucócitos entre 10-100/mm³ (praticamente só linfócitos), aumento típico das proteínas entre 50-100 mg/dl, VDRL positivo em 90% dos casos e ligeira diminuição da concentração de glicose em 45% dos casos (5). Observa-se ainda elevação do QAlb, isto é, da razão entre a albumina do líquido cefalorraquidiano e a albumina do soro, indicando disfunção da BHE (15). No entanto, em quase 30% dos casos de neurosífilis, designadamente nas formas não activas (neurosífilis tardia sequelar) e quando ocorre envolvimento isolado de um nervo craniano, a contagem celular e a concentração proteica estão dentro dos limites da normalidade (5). Pleocitose elevada (até 400 células/mm³) e aumento significativo dos níveis de proteínas totais (até 200 mg/dl) no líquido cefalorraquidiano observam-se sobretudo na meningite e na meningovascularite sífilítica em comparação com a paralisia geral e a tabes dorsalis (16).

A pesquisa de reacções treponémicas e não treponémicas no líquido cefalorraquidiano é o método mais sensível e específico para diagnóstico de neurosífilis. A presença de VDRL positivo no líquido cefalorraquidiano confirma, virtualmente, o diagnóstico de neurosífilis, excepto se houver contaminação com sangue, o que constitui uma causa de VDRL falso-positivo no líquido cefalorraquidiano. No entanto, VDRL não reactivo no líquido cefalorraquidiano não exclui neurosífilis. Pelo contrário, TPHA reactivo no líquido cefalorraquidiano não estabelece, obrigatoriamente, o diagnóstico de neurosífilis, mas a sua negatividade exclui este diagnóstico (7,8).

Além da avaliação quantitativa, é importante a avaliação qualitativa das proteínas no líquido cefalorraquidiano. A partir de técnicas de electroforese de proteínas, designadamente a focagem isoeléctrica, foi demonstrada a existência de bandas individuais de Imunoglobulina G (IgG) no líquido cefalorraquidiano em doenças neurológicas inflamatórias subagudas e crónicas, que foram denominadas bandas oligoclonais, em contraposição ao padrão policlonal normal (13). De facto, a focagem isoeléctrica é o teste mais sensível para detecção de produção de anticorpos no líquido cefalorraquidiano (13). O achado de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano mas não no soro significa, por conseguinte, síntese local e reflecte inflamação intra-

tecal. Com efeito, em 50 a 100% dos doentes com neurosífilis, ocorre síntese intratecal de anticorpos, principalmente de IgG (16), o que pode ser testemunhado pela observação de bandas oligoclonais de IgG no LCR e pela elevação do índice de IgG (IgG LCR x alb. soro / IgG soro x albumina LCR). A comparação dos padrões de bandas existentes no soro e no líquido cefalorraquidiano permitiu, por consenso internacional a definição de 5 perfis de focagem isoeléctrica (13,15). No perfil de tipo 1 (normal/negativo) não há bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano nem no soro - resposta policlonal. No perfil de tipo 2 (positivo) existem bandas oligoclonais restritas ao líquido cefalorraquidiano enquanto no soro persiste a resposta policlonal. No perfil de tipo 3 ("maior que"), existem bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano e no soro e bandas oligoclonais adicionais restritas ao líquido cefalorraquidiano. No perfil de tipo 4 ("em espelho" ou transudativo), existem bandas oligoclonais idênticas no líquido cefalorraquidiano e no soro, o que significa que não existe produção intratecal, mas sim transferência passiva, reflectindo primariamente uma doença sistémica. No perfil de tipo 5 ("paraproteína") não há síntese local, observando-se uma resposta monoclonal no líquido cefalorraquidiano e no soro (13). Na maioria dos doentes com neurosífilis (50 a 100%, segundo diferentes autores) verifica-se um perfil de tipo 2 ou 3, traduzindo uma produção intra-tecal de IgG (16) (Fig. 1),

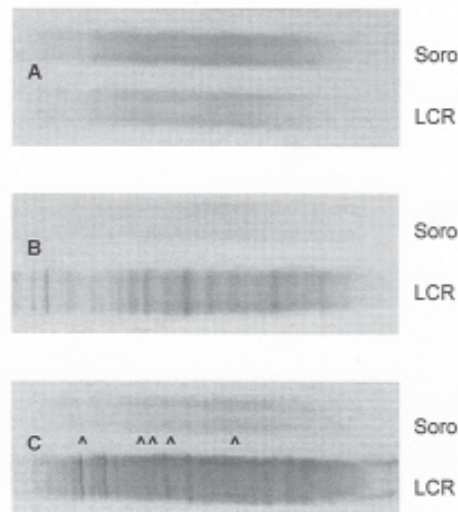


Fig. 1 - Imagem digitalizada de 3 tipos de perfis de bandas oligoclonais da IgG, obtidas por focagem isoeléctrica e imunofixação, em amostras emparelhadas de líquido cefalorraquidiano e de soro, provenientes de um doente sem patologia neurológica orgânica (A) e de dois doentes com neurosífilis (B e C). A - perfil tipo 1 ou normal; B - perfil tipo 2 ou positivo, com bandas oligoclonais da IgG restritas ao líquido cefalorraquidiano e resposta normal no soro; C - perfil tipo 3 ou "maior que" com bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano e no soro (pontas de seta), mas em maior número no líquido cefalorraquidiano (Unidade de Investigação e Estudo do Líquido Cefalorraquidiano do Serviço de Neurologia).

a qual persiste durante anos, mesmo nos casos tratados com eficácia (15). A presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano não é, no entanto, específica de neurosífilis, observando-se em múltiplas doenças inflamatórias com atingimento do sistema nervoso central, nomeadamente esclerose múltipla, neuroborreliose, infecção pelo VIH, lúpus eritematoso sistémico, entre outras (15).

Para além destes estudos laboratoriais de diagnóstico indirecto, poderá ser importante a detecção directa do *Treponema pallidum* em amostras biológicas, através da microscopia de campo escuro ou da imunofluorescência directa. O desenvolvimento, nos últimos anos, das técnicas de biologia molecular, tornou possível o aparecimento de métodos mais eficazes para diagnóstico directo da sífilis a partir de amostras biológicas, como a técnica da *polymerase chain reaction* (PCR), que demonstrou alta sensibilidade e especificidade na sífilis recente (17). O desenvolvimento tecnológico resultou também na produção de um antígeno VDRL recombinante que permitirá melhorar os testes serológicos não treponémicos (18). Se bem que estas técnicas sejam ainda, maioritariamente, instrumentos de investigação, começam a ser utilizadas de forma crescente na prática clínica (17,19), constituindo um avanço na acuidade diagnóstica da sífilis.

Outros exames

A angiografia cerebral é um método de diagnóstico útil para diferenciar a isquemia por acidente vascular cerebral da isquemia provocada por sífilis cerebrovascular, a qual tem manifestações clínicas semelhantes. Na neurosífilis ocorre, habitualmente, envolvimento multifocal de ramos arteriais de menor calibre, observando-se na angiografia um atingimento difuso e irregular de artérias e arteríolas intra-cerebrais (7).

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética cerebral (Fig. 2) revelam múltiplas áreas de enfarte na sífilis cerebrovascular (5). Na neurosífilis parenquimatosa, a tomografia computadorizada revela habitualmente regiões de atenuação da substância branca cerebral, particularmente nos lobos frontais e regiões periventriculares, associada a alargamento dos sulcos corticais e dilatação ventricular, consistente com um processo de leucoencefalopatia. Podem também observar-se áreas de aumento do sinal, correspondentes a gomas, bem como atrofia cortical e subcortical generalizada (5).

NEUROSSÍFILIS E INFECÇÃO PELO VIH

A infecção pelo VIH teve um profundo impacto nas manifestações neurológicas de sífilis, registando-se um aumento da sua frequência desde o aparecimento da infecção pelo VIH. Numerosos estudos demonstram que a neurosífilis é mais frequente em doentes infectados com o VIH, principalmente as formas precoces, como a meningite sífilítica aguda (5). De facto, vários estudos sugerem que a prevalência de neurosífilis activa em doentes infectados com o VIH é de 1 a 2%. O atingimento neurológico pela sífilis pode ser mesmo a primeira manifestação clínica de infecção pelo VIH (5).

As principais manifestações incluem lesão de nervos cranianos, nevríte óptica, polirradiculonevrites e acidentes isquémicos. A progressão da neurosífilis assintomática para formas sintomáticas é também mais frequente e mais rápida nestes doentes (5).

Nos doentes positivos para o VIH, o diagnóstico da sífilis pode estar dificultado por duas razões principais. Por um lado, estes doentes podem apresentar testes serológicos atípicos, isto é, invulgarmente altos ou invulgarmente baixos, atraso na seroconversão, títulos

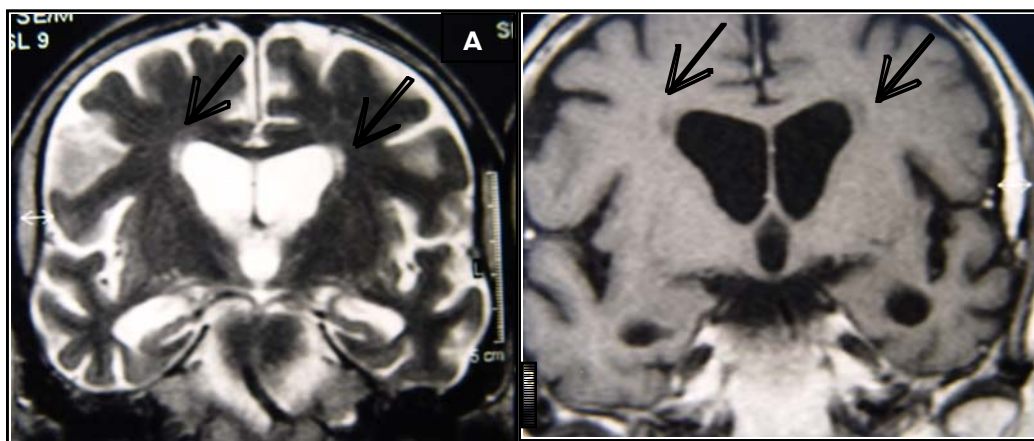


Fig. 2 - Ressonância magnética cerebral - cortes coronais nas ponderações T1 (A) e T2 (B) de um doente com neurosífilis. As setas indicam áreas de enfarte lacunar.

flutuantes e maior taxa de falsos negativos (13). De facto, o VDRL no líquido cefalorraquidiano é positivo em menos de 80% dos doentes com co-infecção pelo VIH (20). Paralelamente, as alterações bioquímicas e citológicas do líquido cefalorraquidiano podem ser provocadas, nestes doentes, pelo próprio VIH ou por infecções oportunistas (5).

Apesar de estarem descritos casos de doentes infectados pelo VIH com serologias para a sífilis involgares, na maioria dos doentes VIH positivos, a serologia é típica e comparável à dos doentes não infectados pelo VIH (12).

Embora se saiba que a probabilidade de evolução para neurossífilis seja maior nos doentes infectados pelo VIH, não está definido nenhum esquema terapêutico da sífilis precoce que seja mais eficaz na prevenção da neurossífilis nos doentes VIH positivos comparativamente aos doentes VIH negativos. Deverá ser efectuada punção lombar em todos os doentes infectados pelo VIH com sífilis latente tardia ou indeterminada, mesmo assintomáticos (12).

Nestes doentes observa-se maior taxa de falência terapêutica, estando indicada uma avaliação clínica e serológica mais apertada, aos 3, 6, 9, 12 e 24 meses (12).

Se não houver resposta terapêutica num doente VIH positivo com sífilis recente, a atitude é sobreponível à do doente seronegativo para o VIH, ou seja, dever-se-á fazer estudo do líquido cefalorraquidiano e re-tratamento (12).

TRATAMENTO

O tratamento indicado da neurossífilis consiste na administração de 18-24 milhões U por dia de penicilina G aquosa cristalizada, por via endovenosa, fraccionada em doses de 3-4 milhões U de 4 em 4 horas, durante 10 a 14 dias (12). No caso de alergia à penicilina, poderá utilizar-se ceftriaxone na dose de 2 g por dia, por via endovenosa ou intramuscular, durante 10-14 dias. Existem, no entanto, poucos estudos controlados que demonstrem a eficácia do tratamento alternativo com ceftriaxone (12), pelo que só deverá ser usado se a história de alergia à penicilina for consistente, podendo no entanto ocorrer reacção cruzada entre os dois antibióticos. Em mulheres grávidas com neurossífilis que referem alergia à penicilina, deverá ser feita dessensibilização previamente à administração de penicilina (12).

A sífilis ocular deverá ser tratada como qualquer outra forma de neurossífilis, e geralmente observa-se boa resposta terapêutica, a qual não é afectada pela presença de infecção pelo VIH (21, 22). Os doentes com evidência de doença auditiva por sífilis, independentemente do resultado da punção lombar, deverão ser tratados como se tivessem neurossífilis. A corticoterapia sistémica é frequentemente usada como terapia adjuvante na otossífilis, mas não há evidência segura de que tenha qualquer benefício (12).

O tratamento padrão da neurossífilis no doente infectado pelo VIH é igual ao do doente sem infecção pelo VIH. A eficácia de esquemas alternativos, no caso de alergia à penicilina, não foi estudada em doentes VIH positivos, pelo que, idealmente, deverão ser dessensibilizados e tratados com penicilina (12).

A gravidade das lesões neurológicas, muitas vezes irreversíveis apesar do tratamento com penicilina, torna imperioso um rápido diagnóstico da neurossífilis, para que seja instituído o tratamento adequado o mais precocemente possível, preferencialmente mal surjam os primeiros sinais e sintomas.

PROGNÓSTICO

O tratamento adequado com penicilina é habitualmente eficaz e previne a progressão da doença clínica mas não reverte lesões estruturais cerebrais ou da medula espinal já instaladas.

O prognóstico de um doente com oclusão arterial cerebral por sífilis é geralmente melhor do que o do doente com doença aterosclerótica, quer porque ocorre em doentes mais novos, quer pelo facto das artérias envolvidas serem geralmente de menor calibre. O tratamento correcto previne, na maioria dos doentes, o aparecimento de novos acidentes cerebrovasculares.

A maior parte dos casos de sífilis meningovascular melhora significativamente com a penicilinoterapia. Pelo contrário, nos casos de paralisia geral, amaurose ou surdez, não se regista habitualmente regressão das lesões com o tratamento (23).

A paralisia geral não tratada evolui até à morte, podendo o tratamento adequado interromper esta progressão. O prognóstico da tabes dorsalis é variável mas é compatível com uma vida longa. O tratamento com penicilina permite reverter algumas das anomalias neurológicas nestas formas de neurossífilis (5).

SEGUIMENTO

Após o primeiro curso terapêutico, dever-se-á efectuar punção lombar de 6 em 6 meses até à normalização da contagem celular (12). Deve ser feito, concomitantemente, o estudo das proteínas e reacções serológicas de sífilis no líquido cefalorraquidiano, embora se saiba que a normalização destes dois parâmetros é mais lenta e as anomalias persistentes parecem ser menos significativas. Se a contagem celular não tiver diminuído em 6 meses ou se as características do líquido cefalorraquidiano não forem normais 2 anos após o tratamento, deve ser considerado um novo curso terapêutico (12). Alguns doentes mantêm alterações do líquido cefalorraquidiano por vários anos apesar de vários cursos terapêuticos, não estando ainda definidos, nestes casos, os benefícios da repetição do tratamento. As verdadeiras falências terapêuticas são raras, verificando-se nestes casos uma normalização inicial do líquido cefalorraquidiano com o

tratamento, seguida de um retrocesso (5).

CONCLUSÃO

O recrudescimento da sífilis em vários países Europeus e nos Estados Unidos da América e a maior probabilidade de evolução para doença neurológica nos doentes co-infectados com o VIH, corresponderá muito provavelmente a um acréscimo do número de casos de neurosífilis. O diagnóstico pode ser um desafio por diversas razões. Por um lado, a neurosífilis tem uma grande diversidade de manifestações clínicas que podem mimetizar muitas outras doenças do sistema nervoso central como doença cerebrovascular aterosclerótica, patologias psiquiátricas, demências ou outras meningites infecciosas. Por outro lado, não existem alterações no líquido cefalorraquidiano sugestivas do diagnóstico numa percentagem significativa de doentes, particularmente nas formas tardias de neurosífilis, na lesão isolada de pares cranianos ou nas formas monossintomáticas como na otossífilis ou sífilis ocular. Nos doentes com infecção pelo VIH, por sua vez, as alterações do líquido cefalorraquidiano podem ser confundidas com infecções oportunistas do sistema nervoso central. Para além destes factores de confusão, o tratamento parcial da sífilis com antibióticos prescritos para outras afecções contribui, também, para o aparecimento de quadros clínicos atípicos.

O tratamento de eleição para todas as formas de sífilis continua a ser a penicilioterapia e a melhor forma de prevenir a neurosífilis é o tratamento adequado da sífilis precoce. Os esquemas alternativos, em casos de alergia à penicilina, não foram submetidos a um número suficiente de estudos controlados para concluir quanto a uma eficácia sobreponível à da penicilina.

O apoio laboratorial é imprescindível no diagnóstico de neurosífilis, nomeadamente as reacções serológicas para a sífilis, o estudo citomorfológico e proteico e a electroforese de IgG no líquido cefalorraquidiano. O avanço científico no campo da biologia molecular, poderá permitir o uso da técnica do PCR, na rotina clínica, para detecção directa do *Treponema pallidum* em produtos biológicos como o líquido cefalorraquidiano.

É importante conhecer a multiplicidade de quadros neurológicos e as alterações analíticas possíveis na neurosífilis, para poder evocar e confirmar o diagnóstico e, desta forma, iniciar o tratamento precocemente, evitando assim a ocorrência de sequelas definitivas de uma doença que poderá ter resolução completa se tratada atempada e adequadamente.

REFERÊNCIAS

1 - Scheck DN, Hook EW. Neurosyphilis. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8/4:769-95

- 2 - Bingham JS, Barton SE, Stary A. Sexually transmitted infections and human immunodeficiency virus infection in Europe: the way ahead? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:402-4
- 3 - Dupin N. Syphilis, le retour. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:849-51
- 4 - Sanchez MR. Syphilis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. McGraw-Hill; 2003. pp. 2163-88
- 5 - Swartz MN, Healy BP, Musher DM. Late syphilis. In: Holmes K, Mardh PA, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. *Sexually transmitted diseases*. 3rd ed. McGraw Hill; 1998. pp. 487-98
- 6 - Sparling PF. Natural history of syphilis. In: Holmes K, Mardh PA, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. *Sexually transmitted diseases*. 3rd ed. McGraw Hill; 1998. pp. 473-8
- 7 - Roos KL. Non Viral Infections. In: Goetz CG, editors. *Textbook of Clinical Neurology*. 2nd ed. Saunders; 2003. pp. 919-43
- 8 - Gelderblom H, Pachner AR. Spirochetal Infections (Neurosyphilis and Lyme Neuroborreliosis). In: Evans RW, editors. *Saunders Manual of Neurologic Practice*. 1st ed. Saunders; 2003. pp. 730-35
- 9 - Silva A, Arrojo M, Ferreira P, Sá MJ, Palha AP. Interface neurology/psychiatry: a case report of neurosyphilis. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31:231-3
- 10 - Aldave SAJ, King JA, Cunningham ET Jr. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:433-41
- 11 - Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false-positive serology. *Int J STD AIDS* 1995; 6:241
- 12 - Center for Disease Control and Prevention (US). *Sexually Transmitted Diseases - Treatment Guidelines 2002*
- 13 - Sá MJ, Sequeira L, Rio ME, Sá A, Carneiro A, Morganho A, et al. Prevalência de bandas oligoclonais da IgG no líquido cefalorraquidiano de doentes com esclerose múltipla. *Sinapse* 2003; 3:10-16
- 14 - Thompson EJ. Cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg and Psychiatr* 1995; 59:349-57
- 15 - Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:897-902
- 16 - International CSF Consensus by an Internet-Based Group Discussion 2001. Neurosyphilis. Disponível em <http://www.teamspace.net/CSF>
- 17 - Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, Kingston MA. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect* 2003; 79:479-83
- 18 - Morse SA. Advances in diagnostic tests for bacterial STDs. *Salud Publica Mex* 2003; 45 (Suppl 5):698-708
- 19 - Woznicova V, Heroldova M. Direct detection of *Treponema pallidum* in diagnosis of syphilis. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2004; 53:121-5
- 20 - Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990; 113:872
- 21 - Browning DJ. 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. *Ophthalmology* 2000; 107:2015-23

- 22 - Luchi M, Beauregard C, Ault K, Hinthorn D. Blindness in a women with HIV and syphilis. Infect Dis Obstet Gynecol 1996; 3:198-201
- 23 - Vieira S, Sá MJ, Silva CA. Neurossífilis - Aspectos clínicos e laboratoriais de 13 casos. Jornal do Médico CXXIII 1987; 2245:687-91

Correspondência:

Dr.^a Ana Margarida Barros
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto

e-mail: anambarros@clix.pt