

SÍFILIS E INFECÇÃO PELO HIV: EFEITO PROZONA EM UM PACIENTE COM NEUROSSÍFILIS

Érica Bertolace Slaibi¹, Fernanda Campos Amaral Figueiredo Nina¹, Nathalia Velihovetchi¹, Mayara Lisboa Soares de Bastos², Karla Ronchini³, José Augusto da Costa Nery⁴, André Filipe Marcondes Vieira⁵, Márcia Belo⁶

¹Médica Pós-Graduada em Clínica Médica / Medical Doctor Graduated in Clinical Medicine, Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Graduanda de Medicina / Medical Student, Universidade Gama Filho (UGF). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³Doutora, Médica Infectologista / Medical Doctor, Specialist of Infectiologie, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG/UNIRIO). Docente de Clínica Médica da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁴Doutor, Chefe do Serviço / Medical Doctor, Specialist and Consultant Chief, Dermatologia Sanitária do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ). Pesquisador Associado do Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁵Mestre, Chefe do Serviço / Master and Chief of Department, Clínica Médica da Sétima Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁶Doutora, Docente / Medical Doctor and Professor, Clínica Médica da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Trabalho realizado / Study performed at Sétima Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO – É apresentado um caso de sífilis secundária prolongada com envolvimento neurológico assintomático em um paciente infectado pelo HIV. Paciente do sexo masculino, 26 anos de idade, com diagnóstico de infecção pelo HIV há três anos, apresentando há um ano lesões cutâneas nos pés e nas mãos, alopecia, febre, artralgia, perda ponderal de 8 Kg e VDRL negativo. Durante a internação, o VDRL foi de 1:1024 e VDRL positivo no líquido. Foi tratado com penicilina cristalina com excelente resposta clínica. O diagnóstico de sífilis deve ser considerado nos pacientes infectados pelo HIV com quadro clínico exuberante, mesmo quando o VDRL for negativo.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças sexualmente transmissíveis; HIV; Neurosífilis; Sífilis.

SYPHILIS AND HIV INFECTION: PROZONE EFFECT IN A PATIENT WITH NEUROSYPHILIS

ABSTRACT – We report a case of prolonged secondary syphilis with asymptomatic neurological involvement in HIV-infected patient. A 26-year-old male patient who was diagnosed three years earlier with HIV infection presented with skin lesions on the feet and hands, alopecia, fever, arthralgia, weight loss of 8 Kg which began one year before and had a negative VDRL. During hospitalization, his VDRL was 1:1024 and a CSF-VDRL positive. The patient had an excellent clinical response to treatment with crystalline penicillin. The syphilis diagnosis should be considered in HIV-infected patients with severe clinical disease, even when the VDRL is negative.

KEY-WORDS – Sexually transmitted diseases; HIV infections; Neurosyphilis; Syphilis.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Dezembro/December 2012; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2013

Correspondência:

Dr.^ª Érica Bertolace Slaibi

Rua Djalma Ulrich

110/1014. Copacabana

22071-020. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: ericaslaibi@bol.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) estão entre as causas mais frequentes de doença infecciosa em todo o mundo¹. O surgimento da SIDA determinou um aumento do número de casos das DSTs e teve grande impacto no seu manejo e controle.

A sífilis é uma infecção adquirida por via sexual, na maioria das vezes, e tem como agente etiológico o *Treponema pallidum*. Nos países em desenvolvimento, é a principal causa de úlcera genital^{2,3}. Após a Segunda Guerra Mundial, com a introdução da penicilina, testemunhamos uma redução substancial dos casos de sífilis primária e secundária⁴. Porém, nos últimos anos, esse número vem crescendo, especialmente, devido a mudanças do comportamento humano, condicionadas por vários fatores, como a liberação sexual, a introdução dos contraceptivos orais, o aumento do turismo sexual e a prática sexual entre indivíduos do mesmo sexo, principalmente, entre homens⁵⁻⁷.

A associação da sífilis com outras DSTs está bem estabelecida⁷. Ela aumenta a transmissão da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), ocorrendo concomitância de ambas de até 25% dos casos⁴. A infecção pelo HIV pode alterar a evolução natural da sífilis. Há maior prevalência de lesões ulceradas na fase secundária, resultados sorológicos atípicos com retardo no diagnóstico e acometimento mais frequente e precoce do sistema nervoso central (SNC)^{7,8}.

O envolvimento do SNC pode acontecer durante qualquer fase da sífilis e anormalidades do líquido

são comuns nos indivíduos com sífilis precoce, mesmo na ausência de sintomas neurológicos¹. A maioria dos relatos de neurosífilis ocorre nos pacientes infectados pelo HIV e pode ser classificada em assintomática e sintomática (formas meníngea, cérebro-vascular, parenquimatosa)⁹. A neurosífilis assintomática é a forma mais frequente e tem risco de evoluir, em 10 anos, para as formas sintomáticas. Esse risco aumenta em até 20% após esse período⁷. A uveíte sífilítica e outras manifestações oculares são frequentemente associadas à neurosífilis¹.

O excesso de anticorpos produzidos em resposta à infecção pelo *T. pallidum* pode levar à inibição da flocculação do *venereal disease research laboratory* (VDRL), resultando em uma reação falso-negativa, denominada efeito prozona. Esse fenômeno pode ocorrer na sífilis secundária, na gravidez e na coinfeção com o HIV^{10,11}.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de um paciente infectado pelo HIV com lesões cutâneas de sífilis secundária associada à neurosífilis assintomática, que se prolongou por um ano e que o diagnóstico foi mascarado devido ao efeito prozona.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 26 anos, de cor preta, solteiro, procedente do Rio de Janeiro - Brasil, internado na Sétima Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ) para

Caso Clínico



Fig 1 - Exulcerações na narina esquerda e no mento. Madarose e alopecia não cicatricial, irregular e em placas parieto-temporo-occipital (alopecia em clareira).

investigação de lesões cutâneas nos pés e nas mãos, alopecia, febre não aferida, artralgia e perda ponderal de 8 Kg no último ano. O paciente referiu diagnóstico de hepatite B e infecção pelo HIV há três anos, além de história progressiva de gonorreia tratada há quatro anos. Há seis meses foi investigado no ambulatório de dermatologia para sífilis e hanseníase. Foi submetido aos testes de VDRL e *fluorescent treponemal antibody absorbed* (FTA-Abs), ambos negativos, baciloscopia para hanseníase negativa e contagem de linfócitos T CD4⁺ de 600 células/mm³. O exame físico da internação mostrava um paciente emagrecido, hipocorado, febril, com hiperemia conjuntival, leucoplasia pilosa, alopecia, madarose, queda difusa dos pelos, lesão exulcerada na narina esquerda e lesões eritemato-descamativas na frente, nariz, mento e pavilhões auriculares (Fig. 1). Apresentava também máculas eritematosas com descamação fina nas regiões palmo-plantares (Figs. 2 e 3); lesões em placas eczematosas, por vezes liquenificadas, nos cotovelos, punhos, joelhos, tornozelos; ulcerações de bordas rasas e fundo limpo no corpo do pênis (Fig. 4). Linfonodos palpáveis nas cadeias pré-auriculares e



Fig 2 - Lesões discretas e levemente escamosas nas palmas, apresentando aumento da linearidade. Placa ceratósica na face anterior dos punhos.

retroauriculares, submandibular, submentoniana, cervicais posterior, anterior e profunda, todos de até 1 cm de diâmetro, com consistência fibroelástica, móveis e

Caso Clínico



Fig. 3 - Máculas hipercrômicas e ceratose na região plantar direita.



Fig. 4 - Lesões com bordas endurecidas, elevadas, base limpa e superfície lisa no prepúcio.

indolores. Os exames laboratoriais realizados na internação mostraram hemoglobina 7,7g%, hematócrito 22,8%, leucócitos 4400/mm³ (47,1% de granulócitos, 46,6% de linfócitos e 6,3% de monócitos), proteína C reativa 24%, VHS 135mm; FAN, látex e fator reumatóide negativos; VDRL 1:1024 e FTA-Abs positivo. O resultado da prova tuberculínica foi 0 mm. O exame histopatológico da pele da região palmo-plantar foi inconclusivo. O paciente foi submetido à punção lombar e a análise do líquido mostrou 18 células/mm³ (85% de mononucleares), proteína 260mg/dl, glicose 49mg/dl, BAAR negativo e VDRL 1:64. O exame oftalmológico evidenciou uma panuveíte. O paciente foi tratado com penicilina G cristalina 20 milhões UI/dia, intravenosa, por duas semanas, seguido por três doses de penicilina

G benzatina 2,4 milhões UI, intramuscular, com intervalos semanais. Quinze dias após o tratamento, o VDRL no sangue era 1:32. Recebeu alta hospitalar com encaminhamento ao ambulatório para acompanhamento. Evoluiu com melhora clínica significativa e três meses após a alta, a contagem de linfócitos T CD4+ foi de 530 células/mm³ e ganho ponderal de 10 Kg (Fig. 5).



Fig. 5 - Aspecto clínico do paciente três meses após o tratamento.

DISCUSSÃO

É apresentado um caso de um paciente jovem infectado pelo HIV que teve o diagnóstico de sífilis retardado pelo efeito prozona.

Recentemente, tem sido descrito um aumento da incidência da sífilis, na sua maioria, nos homens jovens e, principalmente, naqueles que fazem sexo com homens (HSH). Um dos motivos desse recrudescimento é a mudança no comportamento de risco, sobretudo, por uma redução das práticas de sexo seguro entre os HSH, provavelmente, devido à introdução da terapia antirretroviral potente em 1996, que reduziu dramaticamente a morbimortalidade da aids, de tal forma que o HIV perdeu seu "status de ameaça" para essa população¹²⁻¹⁴. Assim, a sífilis parece estar recuperando sua importância no panorama das doenças infecciosas e, atualmente, é um dos principais preditores do não uso dos preservativos.

A interação entre sífilis e SIDA tem grande importância no cenário mundial. Ambas são transmitidas, principalmente, por via sexual e acometem populações com características semelhantes. A presença de úlceras

Caso Clínico

genitais aumenta o risco de transmissão do HIV por induzir a resposta inflamatória, modificar a microbiota genital, alterar o pH e produzir micro e macrolesões nas mucosas. O HIV pode ser transportado por secreções e transferido pelas úlceras genitais. Nos indivíduos infectados pelo HIV, as lesões observadas na sífilis costumam ter um curso mais prolongado, o acometimento do SNC é mais frequente e precoce, além de não ser incomum a concomitância de gonorreia. Portanto, no paciente soropositivo para o HIV, é importante lembrar que a sífilis pode ter uma apresentação atípica^{15,16}.

A sífilis é conhecida como “a grande imitadora”, devido à imensa gama de apresentações possíveis. Na fase primária, cursa com cancro duro ou protossifiloma que surge no local da inoculação, em média três semanas após a infecção. Na fase secundária, após um período de latência que pode durar de seis a oito semanas, surgem as sífilides, alopecia, poliadenomegalia generalizada, sintomatologia geral discreta e inespecífica, que após nova fase de latência pode ser interrompida por surtos. Um terço dos pacientes obtém a cura clínica e sorológica, enquanto os demais evoluem para a fase terciária, com lesões localizadas envolvendo pele e mucosas, sistema cardiovascular e nervoso¹⁷.

Habitualmente, o diagnóstico da sífilis é simples, depende de uma boa anamnese, com ênfase na história sexual, e análise do material das lesões para identificação do treponema e/ou testes sorológicos¹⁸. A microscopia de campo escuro é o principal método para o diagnóstico da sífilis primária, enquanto os testes sorológicos são os métodos de escolha para o diagnóstico da sífilis secundária, latente e terciária, mas não são suficientes isoladamente. Os testes não-treponêmicos são úteis para o rastreamento, enquanto os testes treponêmicos são utilizados para a confirmação diagnóstica¹⁹. O VDRL é positivo entre cinco e seis semanas após a infecção e de duas a três semanas após o surgimento do cancro. Portanto, pode ser negativo na sífilis primária. Na sífilis secundária, a sensibilidade do VDRL é alta, diminuindo nas formas tardias¹⁷. O FTA-Abs identifica anticorpos treponêmicos a partir da quarta semana de infecção e é positivo desde então, sendo muito sensível e específico.

As respostas sorológicas incomuns, embora sejam raras, podem ser observadas nos pacientes infectados pelo HIV que têm sífilis. O efeito prozona é frequente nessa população. A maioria dos relatos envolve títulos sorológicos muito altos, entretanto, resultados falso-negativos e positividade tardia da sorologia também são descritos¹. Além disso, na fase inicial da infecção pelo HIV, o funcionamento anômalo da população de

células B pode levar a uma superprodução de anticorpos em resposta a um determinado antígeno e contribuir para a maior frequência do efeito prozona¹¹.

Alguns estudos têm mostrado uma incidência crescente de neurosífilis nos indivíduos soropositivos para o HIV e das formas sintomáticas precoces nos HSH. Todavia, o diagnóstico da doença ainda é um desafio^{5,20}. Atualmente, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda o exame do líquido nos pacientes com sífilis que tenham sinais e/ou sintomas neurológicos ou oftalmológicos, nos casos de sífilis terciária ativa, na falha do tratamento, nos casos de coinfeção com o HIV e nos casos de sífilis latente tardia ou sífilis com tempo de evolução desconhecido^{1,21}. Devido a potencial gravidade da neurosífilis nesses casos, alguns autores recomendam que a punção líquórica seja realizada, rotineiramente, antes de iniciar o tratamento¹². A confirmação laboratorial da neurosífilis assintomática ou sintomática depende da combinação dos resultados dos seguintes testes reativos no líquido: contagem de células com pleocitose de mononuclear ou níveis elevados de proteína e VDRL positivo. A presença no líquido de uma contagem de leucócitos $\geq 20/\text{mm}^3$, teste não-treponêmico com título $\geq 1:32$ e contagem de linfócitos $\text{T CD4}^+ \leq 350$ células/ mm^3 no sangue são indicativos de neurosífilis nos coinfectados pelo HIV¹.

O aumento da celularidade e das proteínas no líquido pode ser o resultado da infecção do SNC pelo HIV, pelo treponema ou por ambos²². A sensibilidade do VDRL no líquido é baixa e pode ocorrer falso-positivo pela contaminação líquórica por sangue ou o teste ser não-reativo, mesmo quando a neurosífilis estiver presente. Portanto, uma avaliação adicional usando FTA-Abs no líquido pode ser considerada, uma vez que é bastante sensível, apesar de menos específico que o VDRL para o diagnóstico da neurosífilis. Sendo assim, o diagnóstico de neurosífilis pode ser considerado altamente improvável se o FTA-Abs for negativo no líquido¹.

Quando os achados clínicos são sugestivos de sífilis, mas os testes sorológicos não são reativos ou a sua interpretação não é clara, testes alternativos, como por exemplo, a biópsia de uma lesão, podem ser úteis para a confirmação diagnóstica¹.

Nos pacientes infectados pelo HIV, o tratamento da sífilis é o mesmo preconizado para os imunocompetentes. Alguns autores recomendam que os indivíduos infectados pelo HIV com imunossupressão avançada recebam tratamento semelhante ao daqueles com neurosífilis¹⁶. Em um grande estudo randomizado e multicêntrico, realizado nos Estados Unidos, 541 pacientes com sífilis, infectados ou não pelo HIV, não

Caso Clínico

apresentaram falha terapêutica com o uso de penicilina na dose recomendada²³. Desse modo, a penicilina ainda é o medicamento de escolha para todos os casos de sífilis²².

Quando há suspeita de neurosífilis, o paciente precisa ser submetido à punção líquórica e, se confirmado, tratado com medicamentos treponemicidas que penetrem no SNC²². A terapêutica deve ser intravenosa e com 18 a 24 milhões UI/dia de penicilina G cristalina, por 10 a 14 dias⁸. A penicilina G benzatina, três doses de 2,4 milhões UI, intramuscular, com intervalos semanais, pode ser considerada como terapia adjuvante na neurosífilis. É essencial realizar um cuidadoso acompanhamento clínico e sorológico nos 3º, 6º, 9º, 12º e 24º meses seguintes. Se presente a pleocitose líquórica, um exame do líquido deve ser repetido a cada seis meses até a normalização da contagem celular. As alterações evolutivas nos parâmetros do líquido podem ocorrer mais lentamente nos pacientes infectados pelo HIV, especialmente, naqueles com imunossupressão mais avançada. Então, se a contagem de células não diminuir em seis meses ou a análise líquórica não for normal após dois anos, o retratamento deve ser considerado¹.

Apesar da eficácia do tratamento com a penicilina, a sífilis ainda é um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento. Essa situação reflete falhas na prevenção. Ao invés de se tornar uma infecção de importância histórica, a sífilis na era da aids, continua a desafiar pesquisadores e clínicos⁹.

Dessa forma, a hipótese de sífilis deve ser incluída no diagnóstico diferencial em todos os pacientes infectados pelo HIV com quadro clínico exuberante, mesmo com o VDRL negativo. Além disso, a neurosífilis deve ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças neurológicas nos indivíduos infectados pelo HIV, mesmo nos assintomáticos. O reconhecimento e o tratamento precoce da sífilis são importantes para diminuir a transmissão do *T. pallidum* e do HIV.

REFERÊNCIAS

1. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR-12):1-110. [errata em: *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(1):18].
2. Hook EW 3rd, Peeling RW. Syphilis control-a continuing challenge. *N Engl J Med.* 2004; 351(2):122-4.
3. Arora PN, Sastry CV. HIV infection and genital ulcer disease. *Indian J Sex Transm Dis.* 1992; 13(2):71-3.
4. Sampaio SP, Rivitti EA. Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. In: Sampaio SP, Rivitti EA, editor. *Dermatologia.* 3a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p.653-66.
5. Wheeler CP, Cook PA, Clark P, Syed Q, Bellis MA. Re-emerging syphilis: a detrended correspondence analysis of the behaviour of HIV positive and negative gay men. *BMC Public Health.* 2003; 3:34.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men-San Francisco and Los Angeles, California, 1998-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53(26):575-8.
7. Manela-Azulay M, Azulay DR. Treponematoses. Sífilis. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L, editor. *Dermatologia.* 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.349-62.
8. Stevenson J, Heath M. Syphilis and HIV infection: an update. *Dermatol Clin.* 2006;24(4):497-507.
9. Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010; 16(5): 157-68.
10. Berkowitz K, Baxi L, Fox HE. False-negative syphilis screening: the prozone phenomenon, nonimmune hydrops, and diagnosis of syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(3):975-7.
11. Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J.* 2004; 97(4):379-82.
12. Evans A, Lee R, Mammen-Tobin A, Piyadigamage A, Shann S, Waugh M. HIV revisited: the global impact of the HIV/AIDS epidemic. *Skinmed.* 2004; 3(3):149-56.
13. Ciesielski CA. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men: an epidemiologic review. *Curr Infect Dis Rep.* 2003; 5(2):145-52.
14. Rust G, Minor P, Jordan N, Mayberry R, Satcher D. Do clinicians screen Medicaid patients for syphilis or HIV when they diagnose other sexually transmitted diseases? *Sex Transm Dis.* 2003; 30(9):723-7.
15. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect.* 2005; 81(6):448-52.
16. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(7):456-66.
17. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(2):111-26.
18. Doherty L, Fenton KA, Jones J, Paine TC, Higgins SP, Williams D, et al. Syphilis: old problem, new strategy. *BMJ.* 2002; 325(7356):153-6.

Caso Clínico

19. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(2):187-209.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men-four cities, United States, January 2002-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56(25):625-8.
21. Zetola NM, Engelman J, Jensen TP, Klausner JD. Syphilis in the United States: an update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(9):1091-102. [errata em: *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(11):1434].
22. Gutierrez-Galhardo MC, do Valle GF, Sá FC, Schuchbach AO, do Valle AC. Clinical characteristics and evolution of syphilis in 24 HIV+ individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2005; 47(3):153-7.
23. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, 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 Engl J Med.* 1997; 337(5):307-14.