

DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA POR NEUROSÍFILIS (PARÁLISIS GENERAL). UN CASO TRATABLE DE DEMENCIA

JUAN PABLO PAVIOLO¹, MARÍA CELESTE IMBACH², ZULMA A. NOCENTI³, BRUNO L. DURAND⁴

¹Servicio de Neurología, ²Servicio de Psicología, ³Servicio de Infectología,
⁴Servicio de Clínica Médica, Hospital SAMIC, Eldorado, Misiones, Argentina

Resumen Las demencias rápidamente progresivas son cuadros de deterioro en más de un dominio cognitivo con compromiso funcional que progresan en menos de 1 a 2 años; y la neurosífilis es una de las etiologías. La sífilis es una infección bacteriana crónica que causa una serie de cuadros clínicos muy variables durante los primeros 2 a 3 años, seguido de una etapa latente prolongada que puede evolucionar a una etapa de infección terciaria. Luego de un período de años, o incluso décadas, un tercio de las personas con sífilis latente no tratada tendrá manifestaciones clínicas de sífilis terciaria como neurosífilis. Presentamos el caso de un varón de 41 años de edad que consultó por cuadro de postración, precedido por alteraciones cognitivas conductuales progresivas de 18 meses de evolución. Se constató cuadro demencial asociado a parkinsonismo farmacológico secundario a risperidona, por lo que se suspendió dicho tratamiento. Las neuroimágenes mostraron una atrofia cerebral grave; VDRL reactiva en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR); además de un leve aumento de proteínas en LCR. Se realizó el diagnóstico de neurosífilis tardía iniciando tratamiento con penicilina G cristalina 1 400 000 UI cada 4 h por 14 días con excelente respuesta. Nuestro caso nos permite reflexionar sobre la importancia de solicitar estudios diagnósticos de sífilis en pacientes jóvenes que presentan cuadro de demencia rápidamente progresiva, ya que esta enfermedad tiene un tratamiento que puede revertir parcial o totalmente los síntomas.

Palabras clave: demencia sífilítica, demencia rápidamente progresiva, neurosífilis, parálisis general, sífilis terciaria, *Treponema pallidum*

Abstract *Rapidly progressive dementia due to neurosyphilis (general paralysis). A treatable case of dementia.* Rapidly progressive dementias are conditions of impairment in more than one cognitive domain with functional compromise that progress in less than 1 to 2 years; and neurosyphilis is one of the etiologies. Syphilis is a chronic bacterial infection that causes a series of highly variable clinical conditions during the first 2 to 3 years, followed by a prolonged latent stage that can progress to a tertiary infection stage. After a period of years, or even decades, a third of people with untreated latent syphilis will have clinical manifestations of tertiary syphilis such as neurosyphilis. We present the case of a 41-year-old man who consulted for prostration symptoms, preceded by progressive behavioral cognitive alterations of 18 months of evolution. A dementia picture was found associated with pharmacological parkinsonism secondary to risperidone, so this treatment was suspended. Neuroimaging showed severe cerebral atrophy; serum and cerebrospinal fluid (CSF) reactive VDRL, in addition to a slight increase in CSF proteins. The diagnosis of late neurosyphilis was made and treated with crystalline penicillin G 1 400 000 IU every 4 h for 14 days with an excellent response. Our case allows us to reflect on the importance of requesting diagnostic studies of syphilis in young patients who present a rapidly evolving dementia, since this disease has a treatment that can partially or totally reverse the symptoms.

Key words: syphilitic dementia, rapidly progressive dementia, neurosyphilis, general paralysis, tertiary syphilis, *Treponema pallidum*

Las demencias rápidamente progresivas (DRP) son cuadros de deterioro en más de un dominio cognitivo con compromiso funcional, que progresan en menos de 1 a 2 años, aunque en su mayoría esto suele ocurrir en semanas o meses. El uso de la palabra en inglés "VITAMINS" como mnemotécnica, ayuda a recordar las

diversas etiologías de las DRP como vascular, infecciosa, tóxico-metabólico, autoinmune, malignidad, iatrogénico, neurodegenerativa, y sistémica¹.

La incidencia de sífilis ha comenzado a aumentar dramáticamente en Europa occidental y las Américas. Más de 5 millones de nuevos casos de sífilis son diagnosticados cada año, y la mayoría de las infecciones ocurren en países de bajos y medianos ingresos donde la enfermedad es endémica². En Argentina, desde el año 2010 la tasa de sífilis aumenta sostenidamente, alcanzando su mayor crecimiento en el último año con 51.1 personas por cada 100 000 habitantes para ambos sexos³.

Recibido: 3-III-2020

Aceptado: 18-IV-2020

Dirección postal: Juan Pablo Paviolo, Servicio de Neurología, Hospital SAMIC, Dr. Pietro Km 10 s/n, 3380 Eldorado, Misiones, Argentina
e-mail: juampa_paviolo5@hotmail.com

La sífilis puede causar una serie de cuadros clínicos muy variables durante los primeros 2 a 3 años de infección, seguido de una etapa latente prolongada que puede evolucionar a otra de infección terciaria clínicamente aparente luego de años o décadas después de la infección inicial². La etapa primaria de la enfermedad se presenta con una lesión inicial presente en el sitio de inoculación de la infección, la principal manifestación clínica es la presencia de una úlcera solitaria indolora, indurada y de fondo limpio. La sífilis secundaria aparece después, o a veces coexistente con la lesión primaria, y resulta de la diseminación hematogena de la infección. La manifestación clásica es una erupción cutánea macular indolora de 1-2 cm de color rojizo o cobre y lesiones en las palmas de las manos y/o plantas de los pies. Después de la resolución de las manifestaciones secundarias, la sífilis entra en una etapa latente en la que las manifestaciones clínicas están ausentes y la infección solo puede ser detectada a través de pruebas serológicas. Aproximadamente un tercio de las personas con sífilis latente no tratada tendrá manifestaciones clínicas de sífilis terciaria como neurosífilis tardía, sífilis cardiovascular o sífilis gomatosas².

Presentamos un caso clínico de neurosífilis tardía, manifestada como un cuadro de demencia rápidamente progresivo con buena respuesta al tratamiento antibiótico.

Caso clínico

Varón de 41 años, obrero de la construcción, con educación primaria completa, sin antecedentes tóxicos ni médicos de relevancia. Fue traído por familiares a nuestro Hospital por confusión, postración e incontinencia de esfínteres de varias semanas de evolución. Su esposa relató cuadro de 18 meses de evolución, caracterizado por olvidos, déficit de concentración y cambios de conducta progresivos. A medida que el cuadro avanzaba el paciente agregaba incapacidad para leer, escribir, alucinaciones visuales y auditivas complejas que comprometían su vida cotidiana familiar y laboral. Recibió risperidona como tratamiento de síntomas psiquiátricos evolucionando con rigidez, trastorno de la marcha y temblores en manos progresivos hasta llegar a la postración a 3 semanas del tratamiento. Al examen neurológico inicial se presentaba vigil, en mutismo, miosis pupilar bilateral con hiporreactividad a la foto estimulación, no obedecía órdenes simples, con rigidez y bradicinesia grave generalizada y leve temblor postural en manos.

Se realizó tomografía axial computarizada cerebral donde se observó atrofia cortical difusa grave, a predominio frontotemporal con marcada progresión comparada con estudio previo, y en la resonancia magnética de cerebro se observó, además de la atrofia cerebral generalizada con importante compromiso hipocampal, leucoaraiosis periventricular e imágenes focales microangiopáticas en sustancia blanca subcortical bilateral (Fig. 1A, B, C, D). No se observaron alteraciones en el hemograma; ionograma; perfil tiroideo; anticuerpos marcadores de vasculitis y autoinmunidad; niveles de vitamina B12 y ácido fólico. La serología para HIV fue negativa, la VDRL positiva a título bajo (1/8) y el ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TPPA) reactivo. El LCR fue claro con celularidad conservada, glucorraquia normal, hiperproteinorraquia de 100 mg/dl y VDRL positiva. Doce meses

previos a la internación, se había realizado una evaluación neuropsicológica con las siguientes pruebas: *Mini-Mental State Examination*, *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised*, fluencia verbal, test de la figura compleja del Rey, test de aprendizaje auditivo verbal del Rey, *trail making test-A*, *Ineco frontal screening*, escala de depresión de Beck, escala de ansiedad de Hamilton y Wais-III. La misma mostró un perfil cognitivo muy por debajo de la media poblacional acorde a su edad, con compromiso en todos los dominios (Tabla 1). Se realizó el diagnóstico de demencia por sífilis (parálisis general) y parkinsonismo farmacológico, iniciando tratamiento con penicilina G cristalina 1 400 000 UI cada 4 h por 14 días y suspensión de risperidona. El paciente evolucionó de forma favorable logrando deambular normalmente y con mejoría notable de sus funciones cognitivas pudiendo realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria al tercer mes de la internación.

Al cuarto mes del tratamiento la evaluación neuropsicológica mostró gran mejoría en todos las funciones cognitivas, aunque descendido en comparación a la media poblacional acorde a su edad (Tabla 1).

Discusión

La neurosífilis puede desarrollarse en cualquier momento del curso de la sífilis⁴. El treponema invade el sistema nervioso unos días después de la infección primaria y la neurosífilis se puede clasificar como asintomática o sintomática y como temprana (1 a 2 años después de la infección primaria) o tardía. La forma tardía incluye parálisis general y tabes dorsal⁵.

La parálisis general se presenta principalmente en adultos jóvenes, se manifiesta con olvidos, cambios de personalidad y con el tiempo pueden desarrollarse síntomas psiquiátricos, como manía, depresión o psicosis. Sin embargo, la mayoría de los pacientes simplemente experimentan empeoramiento de los déficits en la memoria y juicio, progresando a demencia franca. En sus últimas etapas, se vuelven inmóviles e incontinentes y puede tener convulsiones. Los hallazgos neurológicos más frecuentes son anormalidades pupilares; hipotonía facial y de extremidades; temblores intencionales de la cara, lengua, y manos; y reflejos anormales^{5, 6}. El diagnóstico de neurosífilis se basa en hallazgos clínicos, resultados de pruebas serológicas y examen de LCR. Las neuroimágenes también pueden ser útiles, observándose atrofia cortical principalmente en lóbulos frontal y temporal, atrofia hipocampal grave, simulando una enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, y además lesiones vasculares y/o desmielinizantes en sustancia blanca⁵⁻⁷. Las pruebas serológicas de sangre y LCR se clasifican como no treponémicas (pruebas de VDRL o RPR) y treponémicas (FTA-ABS y técnicas relacionadas)^{3, 4}. La prueba de VDRL en LCR es específica para neurosífilis pero solo tiene una sensibilidad del 30 a 70%. Si esta prueba es negativa en un paciente con un síndrome compatible con neurosífilis, se recomienda realizar pruebas treponémicas del LCR⁵. Para el tratamiento de la neurosífilis se deben

Fig. 1.– Resonancia magnética de cerebro: secuencias de Flair axial (A, B, C) y T2 coronal (D) donde se observa atrofia cerebral cortical difusa a predominio de lóbulos frontales y temporales con grave compromiso hipocampal bilateral, leucoaraiosis periventricular e imágenes focales microangiopáticas subcorticales

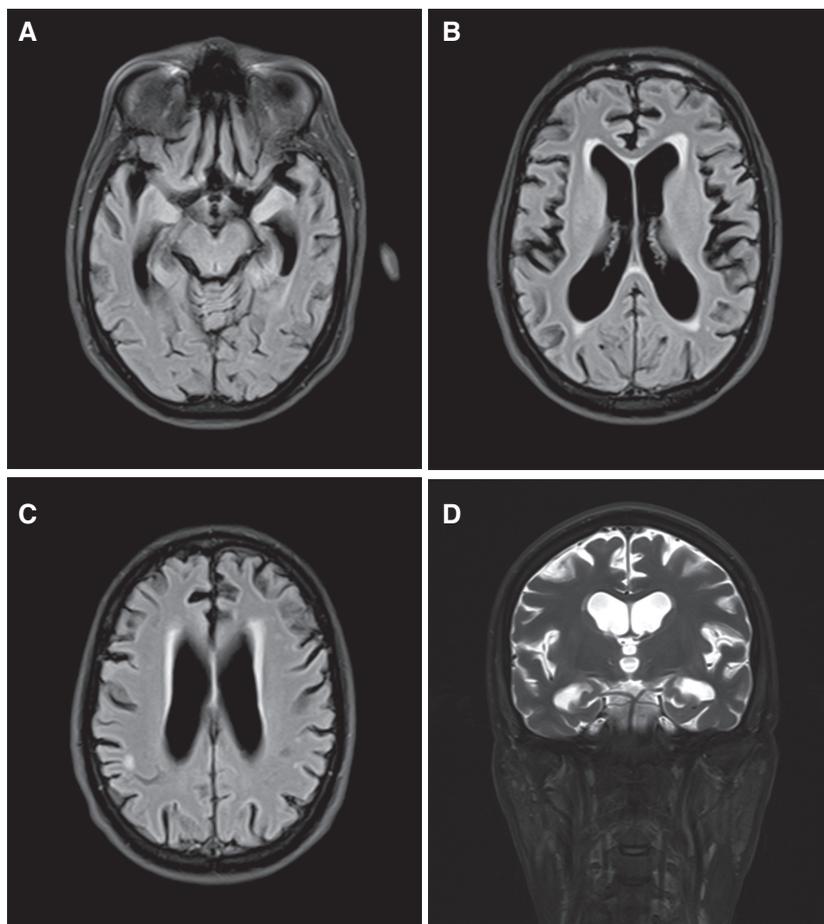


TABLA 1.– Evaluación neuropsicológica con los resultados obtenidos 12 meses antes y 4 meses después del tratamiento

Prueba administrada		25/08/2018	Resultado 12/12/2019	VR
Test de aprendizaje verbal de Rey	Trial 1 a 5 de lista A	9	45	46.4 (±7.6)
	Trial 6 de lista A	0	9	9 (±2.8)
	Trial 7 lista A	1	10	8.7 (±3)
Figura compleja de Rey	Copia	0/36	26/36	30.4 (±3.4)
	Memoria	0/36	17.5/36	17.8 (±4.9)
Wais III	Subtest de vocabulario	1	3	10 (±3)
	Subtest de analogías	1	2	10 (±3)
	Test de dígitos	2	4	10 (±3)
Trail making test parte A		No logra terminar	193"	62"
IFS		2/30	6/30	–
FV		0/14	6/14	–
MMSE		5/30	18/30	27
ACE-R		17/100	46/100	68-86

*VR: valor de referencia; IFS: Ineco Frontal Screening; MMSE: Mini-Mental State Examination; ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised

emplear dosis altas de penicilina G intravenosa (IV) como terapia de primera línea y para pacientes alérgicos a la penicilina, ceftriaxona, 2 g/d IV, puede ser una segunda opción^{4, 5, 9}.

Nuestro caso nos permite reflexionar sobre la importancia de solicitar estudios diagnósticos de sífilis en pacientes jóvenes que presentan cuadro de DRP, ya que esta enfermedad tiene un tratamiento que puede revertir parcial o totalmente los síntomas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Geschwind MD. Rapidly progressive dementia. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 510-37.
2. Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet* 2017; 389: 1550-7.
3. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y Tuberculosis, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, Prevención de transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y VIH. Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina. Nº 36; año XXII; Diciembre de 2019. En: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001754cnt-boletin-epidemiologico-2019_vih-sida-its.pdf, consultado enero 2020.
4. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21:1714-28.
5. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* 2019; 381:1358-63.
6. Zheng D, Zhou D, Zhao Z, et al. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. *J Neuropsych Clin Neur* 2011; 23:300-7.
7. Mehrabian S, Raycheva M, Traykova M, et al. Neurosyphilis with dementia and bilateral hippocampal atrophy on brain magnetic resonance imaging. *BMC Neurology* 2012; 12:96.
8. Luo W, Ouyang Z, Xu H, Chen J, Ding M, Zhang B. The clinical analysis of general paresis with 5 Cases. *J Neuropsych Clin Neur* 2008; 20:490-3.
9. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis. A systematic review. *JAMA* 2014; 312:1905-17.

Un hecho sólo es acto cuando antes de ser acto ha sido idea.

Salvador de Madariaga (1886-1978)