

Sífilis Maligna Precoce em Paciente Imunodeprimido

Pedro Paulo Coutinho Costa¹, Amanda Araujo de Moura¹, Fernanda Letícia Mickus Rodrigues¹, Marina Palhano de Almeida², Virginia Vilasboas³, Fabio Francesconi⁴

¹Médico Residente do Serviço de Dermatologia da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira, Manaus (AM), Brasil.

²Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus (AM), Brasil.

³Dermatologista Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Manaus (AM), Brasil.

⁴Dermatologista Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Mestre em Medicina Tropical pela Universidade do Estado do Amazonas, Manaus (AM), Brasil.

RESUMO – A sífilis maligna precoce, também chamada sífilis nódulo-ulcerativa, foi descrita inicialmente por Bazin em 1859, relacionada a graus variáveis de imunodeficiência, em especial, a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) humana causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). É uma variante agressiva e generalizada da sífilis secundária com pródromos de febre, cefaleia, mialgia e artralgia, seguida de erupções papulopustulosas e necróticas. Devido à sua raridade e apresentação clínica pleomórfica, esse quadro é geralmente subdiagnosticado, o que pode levar, por vezes, ao desfecho fatal.

Relatamos um caso de sífilis maligna em um paciente do sexo masculino, 40 anos, imunodeprimido por infecção pelo VIH, com manifestação cutânea atípica exuberante e sintomas constitucionais, o que se tem tornado raro devido à introdução de terapêutica antirretroviral altamente eficaz.

PALAVRAS-CHAVE – Coinfecção; Imunossupressão; Infecções por VIH; Sífilis Cutânea.

Early Malignant Syphilis in an Immunosuppressed Patient

ABSTRACT – Early malignant syphilis, also called nodule ulcerative syphilis, was first described by Bazin in 1859, related to varying degrees of immunodeficiency, especially human acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) caused by human immunodeficiency virus (HIV). It is an aggressive and generalized variant of secondary syphilis with prodromes of fever, headache, myalgia and arthralgia, followed by papulopustular and necrotic eruptions. Because of its rarity and pleomorphic clinical presentation, this condition is underdiagnosed, which can sometimes lead to a fatal outcome.

We report a case of malignant syphilis in a 40-year-old male patient with AIDS with exuberant atypical cutaneous manifestation and constitutional symptoms, which has become rare due to antiretroviral therapy.

KEYWORDS – Coinfection; HIV Infections; Immunosuppression; Syphilis, Cutaneous.

INTRODUÇÃO

A sífilis adquirida é uma enfermidade infecciosa crônica, sistêmica, de transmissão sexual e, eventualmente, transplacentária, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, que acomete a humanidade, no mínimo, desde o século XV. Caracteriza-se por longos períodos de latência clínica e pela capacidade de atingir múltiplos órgãos, produzindo lesões cutâneas, mucosas, cardiovasculares, além de envolver o sistema nervoso.¹

A doença é dividida em três estádios (primária,

secundária e terciária). A sífilis secundária resulta da disseminação hematogênica de bactérias, produzindo vários sinais e sintomas, que geralmente iniciam após um período de incubação de 4 a 10 semanas da sífilis primária, conhecida como cancro duro. A fase secundária é caracterizada pela alta variabilidade dos achados cutâneos, acompanhados de sintomas constitucionais, incluindo febre, adinamia e linfadenopatia generalizada.²

A sífilis maligna precoce é uma apresentação clínica infrequente do estádio secundário, relacionada a diferentes

Correspondência: Pedro Paulo Coutinho Costa
Fundação de Medicina Tropical- Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)
Av. Pedro Teixeira, 25, Manaus, Brasil, Dom Pedro, Manaus- AM, Brasil, 69040-000
E-mail: drpedrocoutinho@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.2.1057>

Recebido/Received
10 Março/March 2019
Aceite/Accepted
28 Maio/May 2019

Caso Clínico

graus de imunodeficiência, incluindo desnutrição, uso indiscriminado de antibióticos e corticosteroides, uso de álcool e drogas, diabetes mellitus e infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH).³ Shulkin *et al* foram capazes de identificar apenas 14 casos de sífilis maligna na literatura inglesa desde o início dos anos 1900. No entanto, novos casos da doença foram relatados desde a epidemia de VIH, sugerindo que os pacientes portadores do vírus formam o grupo de maior risco.⁴

No presente artigo, é apresentado um caso de sífilis maligna precoce em paciente portador da síndrome da imunodeficiência humana, condição que se tornou rara na atualidade, devido à introdução da terapia antirretroviral.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 40 anos, heterossexual, procedente de Manaus-AM-Brasil, consumidor de drogas ilícitas há 11 anos com o diagnóstico de síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA) há oito anos, mas sem terapia antirretroviral pois não fazia acompanhamento regular no ambulatório. Apresentou inicialmente múltiplas lesões cutâneas no tórax e fronte, sendo estas dolorosas e com início há cerca de um mês. O quadro acompanhava-se de adinamia, náusea, febre alta, mialgia, artralgia e cefaleia. Fez uso de ibuprofeno 600 mg de 8/8 horas, via oral e pomada de neomicina por conta própria, por sete dias, sem melhora. Após uma semana, o paciente procurou atendimento hospitalar devido a piora do quadro cutâneo, que evoluiu com surgimento de novas lesões em membros e região palmoplantar.

Ao exame físico, observavam-se lesões pápulo-nodulares ulceradas e dolorosas com inflamação peri-lesional dispersas pela face, tronco e membros superiores, e lesões pápulo-queratósicas e crostosas nas palmas e dedos (Figs. 1 e 2). O paciente encontrava-se em estado geral



Figura 1 - Nódulo com ulceração central, em base eritematosa, medindo cerca de 2 cm em seu maior diâmetro, no antebraço direito.



Figura 2 - Placas eritematosas, de superfície crostosa em região palmar. Úlcera necrótica em terceiro quirodáctilo da mão esquerda.

comprometido, hipoativo, hipocorado, desidratado 3+/4+, eupneico e taquicárdico. Foi verificada linfadenopatia axilar e cervical direita, de consistência fibroelástica e não aderentes aos tecidos vizinhos, ambas medindo cerca de 1,5 x 1,0 cm. À inspeção, a região genital e a mucosa oral não apresentavam lesões.

As radiografias de tórax e abdomen não apresentaram alterações, sendo que a tomografia computadorizada de tórax evidenciou adenomegalia axilar bilateral.

A contagem de células CD4 mais recente era de 252 células/ μ L e a carga viral do VIH de 12 513 cópias / mL. Sorologias realizadas descartaram infecções por vírus da hepatite B e C, citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, herpes simplex vírus ou toxoplasmose. Exames laboratoriais demonstravam leucocitose (19 000) com 75% de neutrófilos e velocidade de hemossedimentação elevada (120 mm/hora). A sorologia para sífilis evidenciou *fluorescent treponemal antibody absorption test* (FTA-ABS) positivo e *venereal disease research laboratory* (VDRL) elevado, na titulação de 1/128, confirmando o diagnóstico de sífilis, variante maligna precoce, correlacionando o quadro clínico com sua respectiva evolução. O resultado da análise do líquido cefalorraquidiano, incluindo VDRL, foi não reativo, descartando a presença de neurosífilis.

Realizou-se biópsia cutânea tipo punch 4 mm em lesão ulcerativa da região palmar e o exame histológico mostrou ectasia vascular, acompanhada de infiltrado inflamatório dérmico perivascular linfoplasmocitário (Figs. 3 e 4).

Foi instituído tratamento com penicilina benzatina 2 400 000 unidades por semana, intramuscular, durante três semanas. Após as primeiras 24 horas de tratamento, o paciente evoluiu clinicamente com exacerbação das lesões e piora dos sintomas constitucionais (febre, artralgia e mialgia), quadro conhecido como reação de Jarish-Herxheimer. Em razão deste quadro intenso, foi tratado com prednisona oral 40 mg/dia (0,5 mg/kg) por sete dias com boa resposta. O plano terapêutico inicial foi mantido e a terapia

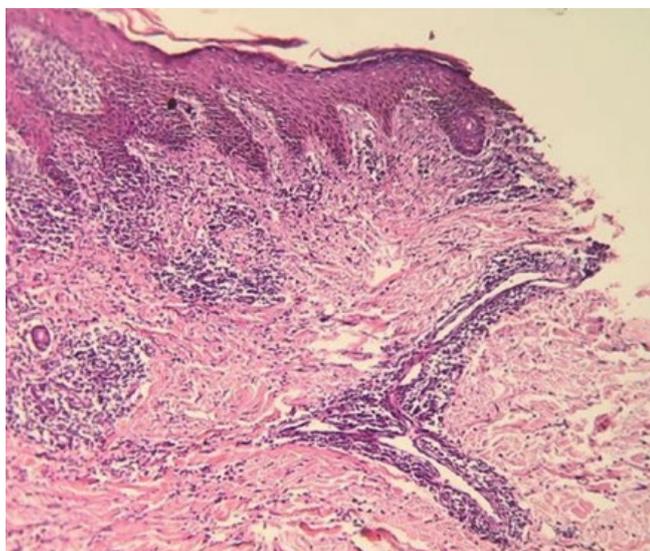


Figura 3 - Presença de acantose e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário dérmico e perivascular (H&E, x40).

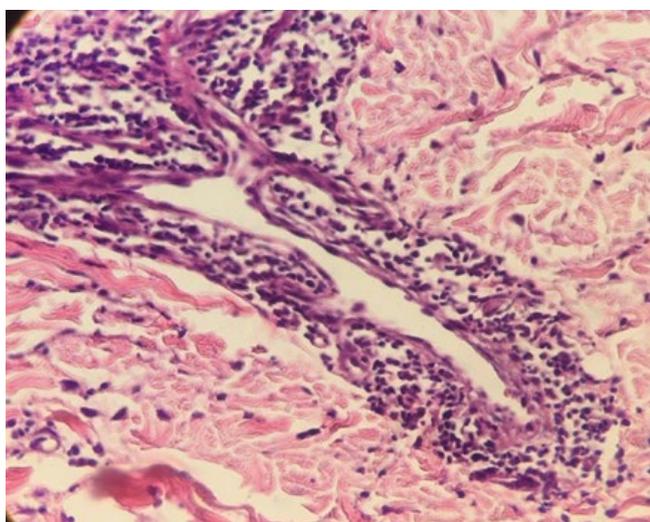


Figura 4 - Ectasia vascular e infiltrado inflamatório denso perivascular composto por linfócitos e plasmócitos (H&E, x100).

antirretroviral iniciada após o término do tratamento da sífilis. Não foi identificado historial prévio de acidente primário e devido ao fato do paciente não ter parceira fixa, o tratamento das contactantes não pôde ser realizado.

Após 90 dias do tratamento, houve diminuição dos títulos do VDRL (1/32) e melhoria do quadro geral e do quadro cutâneo ainda com alguma infiltração das lesões e hiperpigmentação residual (Fig. 5), consolidando assim, resposta satisfatória ao tratamento.

O *follow-up* foi realizado mensalmente nos primeiros três meses, seguido de consultas trimestrais até o 12º mês, quando o VDRL foi de 1/8, contagem de CD4+ de 563 células/ μ L e carga viral indetectável.



Figura 5 - Noventa dias após tratamento antibiótico. Evidenciam-se placas anulares hipercrômicas e arredondadas, em membros superiores, corroborando resposta satisfatória à terapêutica.

DISCUSSÃO

A sífilis maligna (SM) apresenta-se como uma variante clínica grave e rara da sífilis secundária.⁵ Foi descrita inicialmente por Bazin (1859) e depois por Dubuc (1864).^{6,7} A princípio acreditava-se que era uma forma inicial de sífilis terciária, mas no Terceiro Congresso Internacional de Dermatologia em 1896, foi classificada como uma forma de sífilis secundária ulcerativa.⁸ Até a expansão da transmissão do VIH, a SM era associada ao uso de drogas ilícitas, alcoolismo e desnutrição grave, mas depois passou também a relacionar-se com infecção pelo VIH.^{5,9}

O advento da SIDA evidenciou que a co-infecção pode modificar a história natural da sífilis. O primeiro caso de sífilis maligna em um paciente infectado pelo VIH foi publicado em 1987 por Rosenheim.^{10,11} Os pacientes infectados pelo VIH são 60 vezes mais propensos à SM do que a população em geral. O mecanismo que justifica essa susceptibilidade ainda não está claro, porém acredita-se ser devido à condição imunocomprometida do hospedeiro, à virulência da cepa ou a uma resposta imune inadequada.^{10,11} A maioria dos casos de SM ocorre em pacientes VIH positivo com CD4 entre 100 e 350 células/ μ L, como no presente caso, sendo rara a sua ocorrência quando CD4 é \geq 400 células/ μ L.¹²

As características dermatológicas da SM são: presença de múltiplas pápulas pleomórficas, arredondadas, ovaladas, pústulas ou nódulos com ulceração e lesões acastanhadas acometendo preferencialmente o tronco e as extremidades.^{8,13} Pródromos de febre, mal-estar, mialgia, cefaleia e redução de peso antecedem em até 4 semanas o aparecimento das lesões cutâneas.¹³ Ademais, durante o tratamento da SM tanto as alterações cutâneas como os sintomas constitucionais podem agravar-se, como na reação descrita por Jarish e Herxheimer, que é atribuída a antígenos lipoprotéicos da parede do *T. pallidum* com atividade inflamatória, liberados após a morte do treponema.¹⁴

Caso Clínico

Comumente, o tratamento da reação de Jarish-Herxheimer é sintomático, sem necessidade de interromper tratamento antibiótico. Podem utilizar-se anti-inflamatórios não hormonais ou corticosteroides orais em casos de moderada intensidade, como o descrito.¹⁵

Os critérios diagnósticos para SM descritos por Ficher *et al* incluem os seguintes: (1) sorologia fortemente positiva; (2) uma grave reação de Jarisch-Herxheimer; (3) manifestação clínica e histopatológica características e (4) uma excelente resposta à antibioticoterapia.¹¹ A SM apresenta como diagnósticos diferenciais o pioderma gangrenoso, vasculites, linfoma, leishmaniose cutânea disseminada, hanseníase, infecções micobacterianas ou fúngicas,¹⁶ piodermes ulcerativas, pitiríase liquenoide crônica e pitiríase variceliforme aguda, papulose linfomatoide e herpes-zóster generalizado necrotizante, entre outras doenças.¹⁷

As características histológicas de SM podem incluir achados inespecíficos, como o predomínio de infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos na derme papilar e média, sobretudo perivascular, acompanhado de edema endotelial e necrose fibrinóide dos vasos superficiais e profundos, podendo ser encontrada infiltração granulomatosa e células gigantes, eventualmente espiroquetas.^{13,18} A dificuldade em encontrar espiroquetas ocorre principalmente com a coloração de Steiner, sendo mais fácil identificá-las com a coloração Warthin-Starry.¹⁹ A imuno-histoquímica é superior na detecção de espiroquetas em comparação com as colorações com prata, porém é de reduzido acesso.^{13,16} Os aspectos sorológicos e clínicos são, portanto, fundamentais para a condução clínica.

O tratamento é realizado com penicilina benzatina e geralmente está associado a boa resposta clínica. A dose de 2,4 milhões de unidades de benzatina G IM / semana por três semanas é comumente utilizada. Ademais, existem relatos de sucesso terapêutico com penicilina procaína²⁰ e com penicilina cristalina aquosa G.²¹ Na vigência de alergia a penicilina, o tratamento pode ser feito com ceftriaxona, tetraciclina, eritromicina²⁰ e doxiciclina (100 mg VO de 12 em 12 horas por 14 dias).¹¹ A progressão ou recidiva de lesões cutâneas pode ser oriunda de tratamentos incompletos ou reinfeção, devendo-se esclarecer os pacientes infectados com VIH sobre a sua maior susceptibilidade a formas mais graves da doença, a infecções secundárias e à septicemia, devido ao caráter ulcerado das lesões.²²

É importante que a comunidade médica tenha em mente que a SM pode acometer também pacientes imunocompetentes, apesar do aumento da associação com o VIH. No entanto, diante de um quadro de SM, deve-se descartar uma infecção precoce por VIH,¹⁹ em pacientes VIH+ fora do espectro clínico da síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) e sem imunossupressão grave.¹⁸

Os autores descrevem um caso clínico ilustrativo do desafio que a sífilis maligna pode apresentar, sobretudo em pacientes infectados pelo VIH. A sífilis maligna deve ser incluída no diagnóstico diferencial de pacientes com infecção por VIH com febre e lesões ulcerativas cutâneas profundas.

O diagnóstico depende de uma anamnese direcionada e precisa, com avaliação do estado imunitário e dos hábitos de proteção sexual, associada a auxílios diagnósticos, como o exame sorológico e a biópsia cutânea. A instituição e adesão total ao tratamento farmacológico adequado, somada a investigação e tratamento, se necessário, dos parceiros sexuais, são essenciais para obter elevadas taxas de cura e menor reinfeção.

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

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

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento do Doente: Obtido.

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: Obtained.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

1. Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1060.
2. Rebull CV, Re L, Pefaur L, Valdovinos G, Arguello G, Ortiz BM. Sífilis maligna como primeira manifestación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Piel.* 2015;30:553-6.
3. Sánchez BM, Amor OS, Blanco MV, González MC. Sífilis maligna em paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Piel.* 2009; 24:342.
4. Yanagisawa N, Ando M, Imamura A, Akagi K, Horiguchi S, Sukanuma A, et al. Pathologically confirmed malignant syphilis in an HIV-infected patient. *Intern Med.* 2011; 50:2423-6.
5. Belda JW, Chiacchio ND, Criado PR. Tratado de dermatologia. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2014.
6. Cripps DJ, McDonald R. Syphilis maligna praecox—the first patient seen at MGH in 1821. *N Engl J Med.* 1977; 296:695.
7. Rutowitsch MS. Sífilis maligna precoce. *An Brasil Dermatol.* 1980; 55:147-50.
8. Sands M, Markus A. Lues maligna, or ulceronodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency

- virus: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:387-90.
9. D'Amico R, Zalusky R. A case of lues maligna in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Scand J Infect Dis.* 2005; 37:697-700.
 10. Kumar B, Muralidhar S, Das A. Malignant syphilis: an immunological puzzle. *Int J STD AIDS.* 1998; 9:114-6.
 11. Santos TR, Castro IJ, Dahia MM, Azevedo MC, Silva GA, Motta RN et al. Malignant syphilis in an AIDS patient. Berlin: Springer-Verlag; 2014.
 12. Hernández Martínez P, Bada Da Silva J, Echevarría Vierna S. Malignant syphilis. *Eur J Intern Med.* 2016;27, e1-e2. doi: 10.1016/j.ejim.2015.07.010.
 13. Wang H, Wang X, Li S. A case of lues maligna in an AIDS patient. *Int J STD AIDS.* 2012; 23:599-600. doi: 10.1258/ijisa.2012.011413.
 14. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilo therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75:375-80.
 15. Santos TB, Vendramini DL, Castro GM, Barreto TM, Paolini KS, Meotti CD. The Jarisch-Herxheimer reaction in secondary syphilis - unusual presentation. *Rev Bras Med.* 2014; 70:12-5.
 16. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4:456-66.
 17. Ortigosa YM, Bendazzoli PS, Barbosa AM, Ortigosa LC. Relato de caso: sífilis maligna precoce. *An Brasil Dermatol.* 2016, 91: 5, 148-50. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164491.
 18. Mena Lora AJ, Braniecki M, Nasir A, Brito M. The great impostor: Lues maligna in an HIV-infected male. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017; 5:2050313X17731050. doi: 10.1177/2050313X17731050.
 19. Tucker JD, Shah S, Jarell AD, Tsai KY, Zembowicz A, Kroshinsky D. Lues Maligna in early HIV Infection Case Report and Review of the Literature. *Sex Transm Dis.* 2009; 36:512-4. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181a2a946.
 20. Kumar B, Muralidhar S. Malignant syphilis: A review. *AIDS Patient Care STDS.* 1998; 12:921-5.
 21. Passoni LF, de Menezes JA, Ribeiro SR, Sampaio EC. Lues maligna in an HIV-infected patient. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:181-4.
 22. Don PC, Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol.* 1995; 34:403-7.