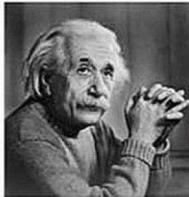




Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Argentina



La crisis según Albert Einstein.



"No pretendamos que las cosas cambien, si siempre hacemos lo mismo. La crisis es la **mejor bendición** que puede sucederle a personas y países, porque la crisis trae **progresos**. La **creatividad nace de la angustia**, como el día nace de la noche oscura. Es en la crisis que **nace la inventiva**, los descubrimientos y las grandes estrategias. **Quien supera la crisis, se supera a sí mismo** sin quedar 'superado'.

Quien atribuye a la crisis sus fracasos y penurias, violenta su propio talento y respeta más a los problemas que a las soluciones. **La verdadera crisis**, es la crisis de la **incompetencia**. El inconveniente de las personas y los países es la pereza para encontrar las salidas y soluciones. **Sin crisis no hay desafíos**, sin desafíos **la vida es una rutina**, una lenta agonía. Sin crisis no hay méritos. Es en la crisis donde aflora lo mejor de cada uno, porque sin crisis todo viento es caricia. Hablar de crisis es promoverla, y callar en la crisis es exaltar el conformismo. En vez de esto, **trabajemos duro**. Acabemos de una vez **con la única crisis** amenazadora, que es la **tragedia de no querer luchar** por superarla."

A. Einstein

Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas

SÍFILIS ADQUIRIDA

Contenido

- Generalidades
- Períodos o estadios: incubación , primario , secundario , latente y terciario
- Etiología
- Epidemiología
- Patogenia e Inmunidad: conceptos
- Manifestaciones clínicas y anatomopatológicas
- Diagnósticos diferenciales

Dra. Daniela Zicre

Año 2020

SIFILIS ADQUIRIDA

La sífilis es una enfermedad infecto-contagiosa, generalizada desde el comienzo, transmisible a la descendencia y de evolución eminentemente crónica que transcurre entre períodos de actividad y de latencia con manifestaciones cutáneo-mucosas y viscerales de toda índole, alternando con largos períodos asintomáticos.

Es causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* (T.P). Se transmite por contacto sexual e integra el grupo de las Infecciones de transmisión sexual (ITS).

Se la conoce en la historia de la medicina como la “*gran simuladora*” o la “*gran impostora*” por la complejidad de la presentación clínica. La aparición de esta enfermedad en el mundo es aún debatida.

La sífilis sigue siendo un problema global de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una incidencia de 12 millones de casos nuevos cada año, y más del 90% de los casos ocurren en los países en desarrollo (4). Para la civilización occidental, la sífilis ha sido una plaga desde su llegada a Europa en el siglo XV; se discute si fue introducida en el Viejo Mundo por la tripulación de Cristóbal Colón (año 1492) o si era una antigua enfermedad que se extendió por Europa debido a la movilización de los ejércitos y poblaciones.

Aunque pareció disminuir a fines de la década de 1990 debido a las medidas de salud pública y las prácticas de sexo seguro de los grupos de alto riesgo, la incidencia de la sífilis comenzó a recuperarse en el año 2007 en todo el mundo, aunque con cierto predominio en Europa occidental y con mayor preponderancia en hombres homosexuales y / o están coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se divide en su evolución natural en los siguientes períodos o estadios;

-Período de incubación (de 3 semanas de duración aproximadamente).

-Período primario: caracterizado por una lesión cutánea conocida como chancro asociada a una linfadenopatía regional y una bacteriemia temprana.

-Período secundario: caracterizado por bacteriemia y lesiones mucocutáneas generalizadas, linfadenopatías y hallazgos clínicos proteiformes. Es posible demostrar la presencia de *Treponemas* en estos sitios. Luego de este período el paciente entra en un **período latente o de latencia** (infección subclínica) durante el cual el diagnóstico se hace sólo por pruebas serológicas. Este se divide a su vez en latente precoz (donde es más frecuente la recaída de una sífilis secundaria como consecuencia de una disfunción inmunológica) y latente tardío.

-Período terciario: existe afectación del aparato cardiovascular (predominantemente del cayado aórtico), SNC o ambos y aparece una lesión característica conocida como goma que puede comprometer cualquier órgano.

ETIOLOGÍA:

Schaudinn y Hoffmann identificaron el agente causal "*Spirochaeta pallidum*" en el año 1905. Fritz Schaudinn, un parasitólogo, identificó un organismo transparente y espiralado en tejidos frescos. El nombre de la especie "pallida" (pálido) se debió a la dificultad para teñir el microorganismo. El uso de las tinciones a base de plata como por

ejemplo la hoy utilizada de Whartin Starry permitió detectarlo con mayor facilidad (Fig 1). En 1906, el *T. pallidum* fue identificado en lesiones aórticas, y el patólogo estadounidense James Wright identificó por primera vez *T. pallidum* en granulomas de la sífilis terciaria utilizando el procedimiento de tinción con plata en 1910.

El microorganismo pertenece a la familia de la espiroquetaceas como las Borrelias y Leptospiras. Son microorganismos unicelulares helicoidales o espiralados, delgados de 5 a 15 micras de largo x 0,09 a 0,18 micras de ancho. Existen además Treponemas no patógenos en la cavidad oral.

Los treponemas patógenos son microorganismos no cultivables; toleran poco la desecación, la temperatura elevada y la tensión de oxígeno ambiental, características que explican por qué una transmisión eficiente requiere un contacto personal cercano.

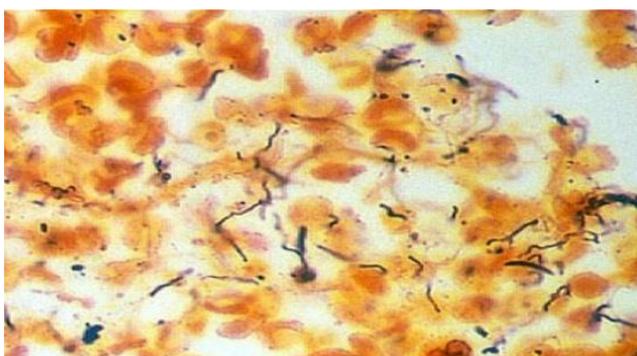


Fig 1: Treponemas con tinción de Whartin Starry

EPIDEMIOLOGÍA:

La enfermedad puede ser adquirida por contacto sexual, a través de la placenta (sífilis congénita desarrollada en forma extensa en otro apunte de lectura obligatoria para el estudiante publicado también en la página web de la Cátedra), por el beso u otro contacto íntimo con una lesión activa .También se puede contagiar por inoculación directa accidental ó por transfusiones, si bien esta última es rara en la actualidad porque se requiere de una prueba treponémica no reactiva en los donadores de sangre. Es importante mencionar que la espiroqueta no sobrevive más de 24 -48hs en los bancos de sangre.

El grupo etario más comprometido es el que va de los 15 a los 30 años, y se relaciona con la actividad sexual (múltiples parejas sexuales, sexo sin condón, uso de drogas y el uso de aplicaciones de redes sociales para encontrar parejas).

PATOGENIA E INMUNIDAD

El mecanismo fisiopatogénico del TP y la sífilis es aún motivo de estudio ya que el microorganismo no ha podido ser cultivado durante períodos prolongados en medios artificiales. En los estudios experimentales se han utilizado los modelos de conejo que reproducen con más fidelidad la sífilis humana.

Según los estudios el curso clínico de la sífilis y sus manifestaciones tisulares están determinadas por el equilibrio entre la inmunidad celular mediada por linfocitos TCD4 + (reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV) y la inmunidad humoral al agente causal. Se cree que una fuerte respuesta inmune de hipersensibilidad retardada (HR) se asocia con la eliminación de los organismos infectantes en un chancro bien

desarrollado, mientras que muchos de los síntomas y signos de la sífilis secundaria y terciaria son manifestaciones de reacciones inmunes que no logran eliminar el microorganismo, debido sobre todo a la falta de reclutamiento y activación de los macrófagos por las células T CD4 sensibilizadas (4).

El crecimiento del T. P depende de la temperatura (la temperatura interna del cuerpo es demasiado alta para un crecimiento óptimo), por lo tanto las superficies externas son los principales sitios en los que actúan los mecanismos efectores inmunes (4). El microorganismo penetra en el organismo a través de la mucosa intacta o la piel lastimada (a través de brechas producidas por la actividad sexual), ingresa en los vasos linfáticos o sanguíneos y se disemina por todo el organismo. Puede invadir casi todos los órganos, especialmente el sistema nervioso central.

Una vez debajo del epitelio, las espiroquetas se multiplican localmente en el tejido conectivo, se ubican primero en áreas perivasculares y luego se diseminan a través de la matriz extracelular. La morfología flexible del T.P le permite penetrar los tejidos y los vasos sanguíneos o linfáticos y diseminarse, en respuesta a señales quimiotácticas mal entendidas (3). La sífilis venérea puede considerarse como una competencia entre la capacidad del treponema (patógeno extracelular) para evitar el reconocimiento y la aptitud de las respuestas inmunes innata y adaptativa del huésped para tratar de "detectar" al patógeno. La frágil membrana externa de la espiroqueta carece de lipopolisacáridos (LPS), el glucolípido altamente proinflamatorio que se encuentra en las bacterias Gram-negativas, contiene pocas proteínas transmembrana y una escasez de lipoproteínas expuestas a la superficie. Esta falta de "sitios blancos" es la clave para la evasión inmune y lo convierte en un *patógeno sigiloso* (3). Aunque *T. pallidum* expresa lipoproteínas capaces de activar macrófagos y células dendríticas a través de vías de señalización dependientes del receptor Toll-like (TLR), éstas se encuentran predominantemente debajo de la superficie. La escasez de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) expuestos a la superficie permite que la bacteria sufra episodios repetidos de diseminación que la inmunidad innata no puede detectar de manera eficiente y también explica la falta de síntomas inflamatorios sistémicos característicos de la enfermedad. La aparición de anticuerpos opsonizantes, que promueven la internalización, la muerte y la degradación de las espiroquetas dentro de los macrófagos, representa un punto de inflexión en la batalla entre el huésped y el patógeno. Al mismo tiempo estas células macrofágicas exponen los péptidos derivados del procesamiento de los antígenos a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y lo presentan a los linfocitos T CD 4+ que en presencia de determinadas citoquinas como la IL 12 se diferencia en un perfil Th1 (fenómeno que se lleva a cabo en el ganglio linfático). Las linfocitos Th1 median la activación de más macrófagos a través de la producción IFN- γ y de linfocitos T CD8+(10). En este punto las espiroquetas se replican en los tejidos junto a un infiltrado inflamatorio que consiste en macrófagos, linfocitos T y plasmocitos, acompañados de proliferación de células endoteliales. La consiguiente respuesta inflamatoria causa daño tisular que da lugar a manifestaciones clínicas. La producción de IFN- γ mejora la capacidad de los macrófagos para internalizar y degradar espiroquetas. Se recuerda que en los primeros días existe un infiltrado inflamatorio agudo de leucocitos polimorfonucleares que pueden fagocitar sobre todo microorganismos muertos pero esta respuesta es inespecífica e inefectiva contra las espiroquetas. Los leucocitos polinucleares se encuentran en el chancro solo en la superficie ulcerada en relación a las zonas de necrosis.

La forma en que la carga de patógenos finalmente disminuye y se establece una latencia mantenida es un misterio (4). Algunos estudios sugieren que los anticuerpos opsonizantes jugarían un papel importante en la supresión de las cargas de espiroquetas, sin embargo, durante la fase secundaria y latente temprana, circulan bacterias viables a pesar de los altos títulos de anticuerpos antitreponémicos. Otros asignan vital importancia a la HR mediada por células CD4+ y por lo tanto la enfermedad secundaria y terciaria sería el resultado de una ineficiente respuesta de HR. En este contexto, los gomas sífilíticas (granulomas) en la etapa terciaria se cree que se forman como resultado de la reacción a antígenos persistentes de la pared celular del *T. pallidum* (antígenos infecciosos no degradables).

También es un misterio donde residen las espiroquetas durante la latencia si bien existen algunas hipótesis de las estructuras que representarían estos "nichos protegidos " que les permiten ocultarse "a la vista" de las células de defensa (11-12). El *T. pallidum* ha sufrido adaptaciones que le permiten adquirir todos los nutrientes necesarios de su huésped humano obligado y optimizar su uso dentro de varios nichos, mientras se enfrenta al estrés exógeno y endógeno durante la latencia.

Se propone al alumno investigar cuales serían según los estudios realizados hasta el momento las células o estructuras en las que podrían anidar las espiroquetas para evadir el ataque inmune (es decir el" *nicho*

MANIFESTACIONES CLINICAS Y HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS:

La sífilis se divide en los siguientes períodos o estadios:

-Periodo de incubación: es de 21 días, pero puede variar entre 3 y 90 días. Durante este periodo se desarrolla una espiroquetemia precoz con invasión secundaria de casi todos los órganos, incluso el SNC y el humor acuoso.

-Período primario: poco después del período de incubación aparece una pápula en el lugar de inoculación, que rápidamente se erosiona y da lugar al **chancro** , que mide comúnmente entre 1 a 2 cm (Fig 2). Se caracteriza por ser de base limpia e indurada (que le ha valido el nombre de **chancro duro**), es poco o nada doloroso y casi no sangra por lo que puede pasar inadvertido. Pueden aparecer múltiples chancros, especialmente en los pacientes infectados por HIV y los Treponemas son fácilmente demostrables en estas lesiones. Los genitales externos son los lugares más frecuentes en donde aparece el chancro, seguidos del cuello uterino, la boca, el área perianal y otros. Acompañando al chancro hay una adenopatía regional satélite, comúnmente inguinal, que consiste en el agrandamiento moderado (como una nuez) de un ganglio linfático, duro, indoloro, no adherido a la superficie ni a los planos profundos y no supurativo. Según una expresión gráfica de Fournier la adenopatía sigue al chancro como "*la sombra al cuerpo*". El chancro cura al cabo de 3 a 6 semanas, sin lesión residual. La adenopatía persiste un poco más.

Histología del chancro : al principio aparece una pápula dura . A nivel de la dermis el hallazgo morfológico característico es la "**endarteritis obliterante**"(Fig 3) . Esta es el

resultado de la unión de las espiroquetas a las células endoteliales mediada por moléculas de fibronectina. Se produce la tumefacción y proliferación de las células endoteliales (aunque no hay una vasculitis activa) y un infiltrado característico perivascular mononuclear rico en plasmocitos (la “ *célula vedette*” de este proceso), linfocitos y macrófagos. Al comienzo pueden identificarse pocos polimorfonucleares. Más tarde con la oclusión de los pequeños vasos y el incremento del infiltrado inflamatorio la epidermis se erosiona y ulcera. Las espiroquetas se pueden identificar con una tinción de plata como la de Whartin Starry o por la observación directa mediante campo oscuro. El chancro cura con una mínima cicatriz a medida que se eliminan las espiroquetas.

Durante este período se produce la diseminación de la infección por vía linfática y hematogena. La respuesta inmune específica temprana está dada por la aparición de la adenopatía satélite y leve esplenomegalia. A nivel ganglionar se observa hiperplasia folicular (área B) , expansión paracortical (área T), plasmocitosis reactiva y endarteritis obliterante. En bazo existe hiperplasia de la pulpa blanca. Durante este período temprano de inducción inmune, los organismos probablemente encuentren su camino hacia muchos órganos internos, preparando el escenario para la latencia y la enfermedad terciaria.

Diagnostico diferencial: se plantea con otros procesos como el herpes virus, el chancroide (o chancro blando) y otras lesiones genitales traumáticas sobre infectadas. El herpes genital se caracteriza por la presencia de vesículas muy dolorosas y se acompaña también de adenopatía regional. El chancroide producida por una bacteria Gram - , el *Haemophilus ducrey* , se caracteriza por una o más úlceras induradas exudativas y dolorosas que sangran con facilidad. Otras patologías como el linfogranuloma venéreo o Enfermedad de Nicolás Fabre (debida a la *Clamidia trachomatis*), la tuberculosis, la tularemia también deben diferenciarse de la sífilis primaria ya que se acompañan de adenopatías.



Fig. 2 Chancro en pene

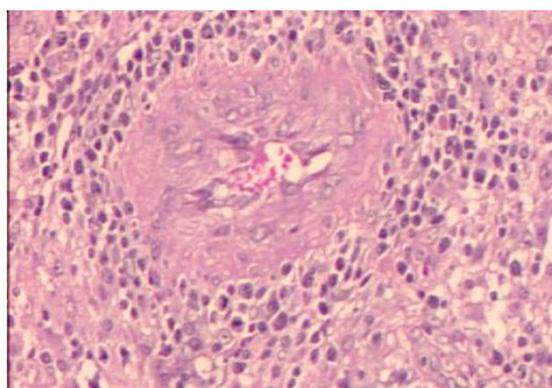


Fig. 3 Endarteritis obliterante

-Período secundario:

La sífilis secundaria diseminada resulta de la multiplicación y diseminación de las espiroquetas y perdura hasta que se desarrolla una respuesta suficiente del huésped que pueda ejercer cierto control sobre la espiroquetemia. Comienza 2 a 8 semanas después del chancro (si no fue tratada), pero el periodo es variable (el chancro puede aún estar presente). Las manifestaciones son muy proteiformes. Las reacciones serológicas son positivas.

Piel: aparecen lesiones maculares, papulares, maculopapulares, pustulosas y las combinación de todas ellas. Las máculas son eritematosas, lenticulares o mayores y constituyen la **roséola sifilítica**. Por lo general comienzan en el tronco y los sitios proximales de las extremidades pero pueden afectar cualquier área corporal pero por lo general respetan las palmas, plantas y la cara. No descaman ni pican y desaparecen al cabo de 1 mes.

Las pápulas (también llamadas sífilides papulosas) siguen a la roséola, son redondeadas, duras al tacto, no dolorosas de color rosado o rosado-cobrizo. Las lesiones pustulosas se llaman sífilides pustulosas (Fig. 4 y 5). Pueden estar presentes al mismo tiempo las distintas lesiones e involucrar todo el cuerpo. Aquí si comprometen sobre todo las palmas y plantas, cara y cuero cabelludo localización que sugiere fuertemente el diagnóstico. Sin tratamiento duran uno o varios meses. Cuando asientan en las áreas intertriginosas calientes y húmedas (región perianal, vulva, escroto, surcos nasolabiales, etc), las pápulas se agrandan, coalescen y se erosionan produciendo placas indoloras, amplias, blanquecinas a eritematosas muy infecciosas denominadas "condilomas planos". También, pueden desarrollarse en las mucosas, labio, amígdalas, glande, canal anal, entre otros. Ninguna de estas lesiones es dolorosa a menos que se sobreinfecte. Contienen abundantes espiroquetas.

Histología: nuevamente se observa endarteritis obliterante e infiltrado mononuclear rico en células plasmáticas. Además, los infiltrados de células plasmáticas destacan una respuesta inmune humoral activa en la sífilis secundaria. El condiloma plano se caracteriza por una hiperplasia epidérmica; comienzan como pápulas planas o ligeramente elevadas, en forma de botón con una superficie lisa. Se los llama plano (condiloma latum) para diferenciarlos de las masas verrugosas más papilares de los condilomas acuminados, la lesión causada por el virus del papiloma humano.



Fig. 4 y 5 : Secundarismo : sífilides papulosa y pustulosa

SNC: El diagnóstico de la **neurosífilis asintomática** se realiza en pacientes que no tienen manifestaciones clínicas pero sí anormalidades del líquido cefalorraquídeo, como pleocitosis, aumento de las proteínas, disminución de la glucosa o una respuesta positiva en la prueba de VDRL, con lo cual se hace necesaria la punción lumbar para poder establecerlo. Se pueden aislar espiroquetas en el LCR. La forma asintomática es la más común de las formas de presentación de la neurosífilis.

La incidencia de neurosífilis aguda asintomática en los pacientes no tratados varía del 8 al 40%. Puede haber cefaleas, meningismo y diplopía. El LCR muestra recuento de linfocitos elevados e hiperproteínoorraquia. Se desarrolla meningitis aséptica en el 1-2% de los casos. Afecta pares craneales del II al VIII con diplopía, pérdida auditiva y tinnitus.

Riñón: se puede desarrollar glomerulonefritis por depósitos de complejos inmunes con proteinuria o Síndrome nefrótico

Hígado : puede aparecer hepatitis sífilítica con infiltrados linfo-plasmocitarios en los espacios porta.

Aparato osteoarticular: Artritis, sinovitis, osteítis, periostitis con dolor nocturno.

Síntomas generales: Fiebre de origen desconocido, faringitis, anorexia, artralgias y linfadenopatías indoloras generalizadas (la afectación del ganglio epitrocLEAR es un hallazgo clínico específico que sugiere el diagnóstico).

Dado la gran cantidad de manifestaciones plantea muchos diagnósticos diferenciales por lo cual se la conoce como LA GRAN SIMULADORA.

-Sífilis latente:

Es el estadio de la enfermedad durante la cual existe alguna prueba serológica positiva, pero no se observan manifestaciones clínicas. El LCR y la RX de tórax son normales. Se debe investigar antecedentes clínicos. No implica falta de progresión de la enfermedad. Durante la sífilis latente temprana (primeros 4 años) puede producirse una recaída y por lo tanto el paciente es infeccioso; es más frecuente en el primer año, y cada recurrencia será menos florida.

-Sifilis terciaria o tardía:

La sífilis tardía ocurre en aproximadamente uno de cada tres individuos infectados no tratados, pero se puede prevenir por completo mediante el tratamiento con penicilina.

Es una enfermedad inflamatoria lentamente progresiva que puede afectar cualquier órgano para producir enfermedad clínica años después de la infección inicial.

Como en los estadios 1º y 2º en el 70 % de los pacientes puede encontrarse afectación cutánea pero aquí es característico el compromiso de órganos profundos.

Se divide en neurosífilis, sífilis cardiovascular y sífilis gomatosa.

Neurosífilis :

La Neurosífilis (NS) es causada por la presencia del *Treponema pallidum* en el SNC.

Puede ser asintomática o sintomática. Y puede desarrollarse en cualquier período .

La NS sintomática temprana incluye la forma meningítica aguda y meningovascular , se presenta semanas hasta años después de la primoinfección.

En contraste, la NS tardía del periodo terciario agrega la afectación del parénquima cerebral y ocurre años a décadas después de la infección y se divide en dos categorías clínicas: neurosífilis *meningovascular* y neurosífilis *parenquimatosa*.

La *NS meningovascular* se debe al desarrollo de una endarteritis obliterante que afecta los vasos sanguíneos de pequeño calibre de las meninges, el cerebro y la medula espinal y provoca múltiples infartos . La punción lumbar debe ser considerada parte del seguimiento si el paciente no fue adecuadamente tratado porque esta meningitis crónica puede ser asintomática.

La *NS parenquimatosa* incluye la parálisis general progresiva (compromiso cortical), la *tabes dorsal* (compromiso medular) y los *gomos*.

La neurosífilis parenquimatosa es la destrucción progresiva de las células nerviosas de la corteza cerebral por el proceso inflamatorio y la afectación vascular.

Existe pérdida progresiva de las neuronas (daño cortical), gliosis reactiva y depósitos de hierro perivascular .La espiroquetas se pueden demostrar en cortes tisulares. Puede desarrollarse hidrocefalia (por atrofia cortical o compromiso meníngeo sobre todo a nivel de la base del cerebro).El compromiso vascular puede resultar en un amplio espectro, desde una isquemia a deficiencia neurológica.

Aspectos clínicos: como resultado del amplio daño parenquimatoso se producen manifestaciones psiquiátricas y neurológicas. Las alteraciones clínicas corresponden a una regla mnemotécnica PARESIS: **P**ersonalidad (paranoia), **A**fecto (aspecto descuidado), **R**eflejos (hiperactivos), **E**ye (ojo) pupila de Argill Robertson, **S**ensorio (delirio, alucinaciones), **I**ntelecto (disminución de memoria reciente, del juicio), **S**peech (palabra, balbuceo).

Las alteraciones oculares son frecuentes toda vez que existe invasión del SNC; el signo de Argill Robertson antes mencionado, consiste en una pupila pequeña e irregular que se acomoda para la visión de cerca, pero no ante estímulos luminosos. Puede aparecer atrofia óptica que comienza de manera periférica y progresa hacia el centro del nervio para producir una constricción concéntrica progresiva de los campos visuales (visión en caño de escopeta), también iridociclitis, epiescleritis, uveítis, retinitis, etc. Estos cuadros pueden acompañar a la meningitis sifilítica aguda o aparecer como manifestaciones aisladas de la sífilis secundaria.

En la *tabes dorsal*, el daño medular se produce principalmente por una desmielinización de los nervios sensitivos de las raíces dorsales de la medula, secundaria al daño

neuronal en los ganglios de dichas raíces. Esto provoca la aparición de un cuadro clínico de marcha atáxica con base ancha y taconeo, parestesias, trastornos vesicales e impotencia entre otros. La pérdida de la sensibilidad profunda y dolorosa trae aparejado lesiones cutáneas y articulares como la enfermedad articular degenerativa trófica conocida como artropatía de Charcot y las úlceras traumáticas de los miembros inferiores o pies como resultado de la pérdida de sensibilidad eran característicos de los libros de texto antiguos.

La sífilis meningovascular aparece 5 a 10 años después del comienzo de la enfermedad, la parálisis general 15 a 20 años después y la tabes dorsal 25 a 30 años.

Diagnostico diferencial: en esta etapa se deben tener en cuenta otros trastornos como meningitis tuberculosa , meningitis o encefalitis micótica o parasitaria , alcoholismo crónico , enfermedad de Alzheimer, tumores , etc.

Para el diagnóstico se debe tener en cuenta lo siguiente:

- a. El diagnóstico de neurosífilis debe hacerse con una prueba de anticuerpos anti treponémicos séricos positiva (por ej. FTA- abs) específica, excepto si existe una inmunodepresión grave;
- b. Una prueba VDRL positiva en líquido cefalorraquídeo indica una neurosífilis activa;
- c. Una prueba de PCR positiva en el LCR indica que se produjo invasión pero no necesariamente que la infección es activa
- d. Cualquier anormalidad en el líquido cefalorraquídeo con manifestaciones clínicas compatibles sugiere una neurosífilis activa, y
- e. la presencia de anticuerpos anti-treponémicos en el líquido cefalorraquídeo es muy sugestiva de neurosífilis.

En resumen todo paciente con una prueba de Ac antitreponémicos específicos positiva, una VDRL + en el LCR , una PCR + en el LCR o indicios de producción local de Ac en el SNC con hallazgos neurológicos inexplicables o sin ellos justifica el tto o seguimiento de creca de una probable neurosífilis.

Sífilis cardiovascular:

Es característico el compromiso del cayado aórtico que resulta en la formación de un aneurisma.

Histología: la afectación inflamatorio comienza en la adventicia con la endarteritis obliterante de los vasa vasorum rodeados de un infiltrado de linfocitos y plasmocitos El estrechamiento de la luz de los de los vasa vasorum provoca una lesión isquémica de la capa media con pérdida de las fibras elásticas y musculares, a esto se suma el infiltrado inflamatorio (mesoaortitis) con posterior fibrosis y cicatrización. Como consecuencia la aorta pierde su soporte elástico y se dilata formándose un aneurisma generalmente sacular y con menor frecuencia, fusiforme (Fig 6 y 7). Además la retracción de las cicatrices fibrosas puede causar la formación de pliegues o arrugas de la íntima del vaso impartiendo la imagen en “corteza de árbol”. La afectación sífilítica de la aorta estimula el desarrollo de aterosclerosis. La predilección de la sífilis por el cayado aórtico lleva consigo la debilidad y posterior dilatación del anillo valvular aórtico, regurgitación aortica y estenosis de la arteria coronaria. Esto ocasiona hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo por sobrecarga de volumen que a veces produce un

aumento masivo del tamaño del corazón (puede llegar a pesar hasta 1000g) y al que se lo conoce como *Cor bovis* o *cor bovinum*.

Los aneurismas rara vez sufren disección. Gracias al tratamiento, la sífilis cardiovascular es, en la actualidad una curiosidad .

Goma sifilítica.

Son lesiones indoloras que se desarrollan en el sistema esquelético y los tejidos mucocutáneos pero pueden darse en cualquier órgano como el encéfalo. Las espiroquetas en estas lesiones son difíciles de visualizar.

Pueden ser únicos o múltiples , constituir formaciones microscópicas o una gran masa de apariencia tumoral .

Histología : El goma es una forma de granuloma (“granuloma-like “) constituida por un centro necrótico acelular de contornos irregulares e imprecisos, donde se vislumbran los contornos o sombras de células residuales (necrosis de coagulación debido a la endarteritis obliterante). Estas áreas de necrosis están rodeadas por macrófagos algunos de aspecto epitelioides , pocos linfocitos y abundantes células plasmáticas que es la célula protagonista de esta enfermedad. A diferencia de la tuberculosis la necrosis no es bien circunscripta y no se forma un collarite de células epitelioides .

Esta necrosis es más “gomosa” que la necrosis isquémica clásica porque la muerte debida a la oclusión de pequeños vasos por la endarteritis se produce sobre el tejido comprometido por el denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

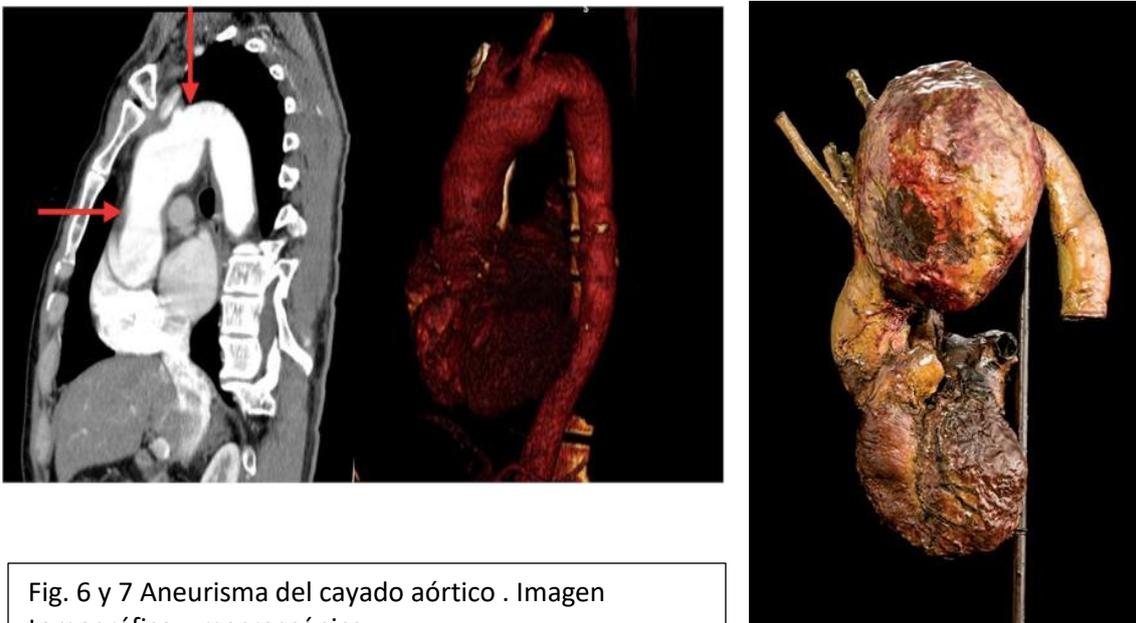


Fig. 6 y 7 Aneurisma del cayado aórtico . Imagen tomográfica y macroscópica.

Para finalizar es importante remarcar que las innumerables manifestaciones clínicas de la enfermedad reflejan el hecho de que se trata de una infección sistémica con

compromiso multiorgánico y cada individuo infectado responde con sintomatología diversa que refleja la complejidad de la respuesta inmune del huésped.

La eliminación de la sífilis se considera un objetivo factible desde el punto de vista biológico y epidemiológico, ya que la enfermedad no tiene reservorio animal y se puede diagnosticar y curar con pruebas de laboratorio económicas y antibióticos como la penicilina. Los conocimientos sobre la patogénesis de la sífilis, permitidos a través de la investigación del genoma del *T. pallidum* y sus productos, prometen proporcionar nuevas herramientas que darán lugar a nuevas estrategias para el control de la sífilis, el desarrollo de vacunas y una mayor comprensión de la biología del "**Gran Simulador**"...**el *Treponema pallidum***.

Por último se invita a los alumnos a investigar sobre un estudio clínico llevado a cabo entre 1932 y 1972 en el Hospital de Tuskegee , en la ciudad de Tuskegee (Alabama) donde se reclutaron 600 varones negros , 399 de los cuales estaban infectados con sífilis. Se lo conoció como "El experimento Tuskegee".

-Se propone profundizar sobre el mismo y responder :

- **¿En que consistió el experimento ' ? Realice una breve descripción y las implicancias éticas derivadas del mismo.**
- **¿Qué presidente de EE.UU pidió disculpas a los participantes de dicho experimento**

Bibliografía:

- 1- Mandell , Douglas y Bennett. Texto de Enfermedades infecciosas .5ta edición .Vol 2.
- 2- Hook EW , Peeling RW. Syphilis control: a continuing challenge. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8; 351(2):122–124.
- 3-Radolf JD, Deka RK, Anand A, Šmajš D, Norgard MV, Yang XF. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Dec;14(12):744-759
- 4-J. Andrew C, Ganary D, Bernard C, Stewart S. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am J Dermatopathol*. 2011 July; 33(5): 433–460
- 5-Sánchez V, Sáez D, Figueroa T. Neurosífilis meningovascular y gomatosa cerebral concomitante, en paciente seronegativo para virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2011; 49 (2): 165-170
- 6- Rosanna W , Edward W Hook . The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited . *J Pathol* 2006; 208: 224–232
- 7- Contreras E , Zuluaga S, Ocampo V.Sífilis: la gran simuladora .*Revista Colombiana de infectología*. Vol 12-2.2008.
- 8- Farai N, Craig T. Syphilis: presentations in general medicine. *Clinical Medicine* 2016 Vol 16, No 2: 184–8
- 9- Eaton M. Syphilis and HIV: old and new foes aligned against us. *Curr Infect Dis Rep*. 2009 ;11(2):157-62.

10- Leader BT, Godornes C, VanVoorhis WC, Lukehart SA. CD4+ lymphocytes and gamma interferon predominate in local immune responses in early experimental syphilis. *Infect Immun* 2007;75(6):3021-6.

11-Salazar JC, Hazlett KR, Radolf JD .The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect.* 2002 Sep;4(11):1133-40.

12-Sell S, Salman J, Norris SJ. Reinfection of chancre-immune rabbits with *Treponema pallidum*. I. Light and immunofluorescence studies. *Am J Pathol.* 1985 Feb;118(2):248-55.