

Sífilis causando lesões ulceradas crostosas disseminadas em paciente imunossuprimido

Syphilis as the cause of disseminated ulcerated crusted skin lesions in an immunosuppressed patient



Fernando Augusto Toscan^{1*}

Giuliane Bogoni¹

Angela Naomi Atomiya¹

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo - SP - Brasil.



Submetido: 6 Fevereiro 2022

Aceito: 26 Maio 2022

Publicado: 29 Agosto 2022

***Autor para correspondência:**

Fernando Augusto Toscan

E-mail: fetoscan@hotmail.com

RESUMO

Indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) possuem maior risco de coinfeção com sífilis, podendo cursar com evolução diferente daqueles soronegativos, por vezes de forma mais rápida e agressiva. A manifestação de secundarismo é proporcionalmente mais prevalente, sendo a sífilis maligna (SM) uma forma rara deste estágio da doença, mas com expressivo aumento do número de casos após a epidemia de aids. A SM apresenta-se com lesões pleomórficas, descritas classicamente como úlcero-nodulares disseminadas, acompanhadas de sintomas constitucionais mais intensos. Este relato descreve o caso de uma paciente cujo diagnóstico de HIV foi simultâneo ao de sífilis recente, ocorrido durante investigação de lesões cutâneas disseminadas, ulceradas e crostosas, por vezes com aspecto rupiíde. O diagnóstico de sífilis secundária foi estabelecido em associação a neurosífilis assintomática. Apesar dos critérios clínicos e laboratoriais compatíveis com o diagnóstico de SM, a apresentação cutânea infrequente mereceu os diagnósticos diferenciais agrupados como síndrome verrucosa, em especial a esporotricose.

Descritores: Sífilis Cutânea; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Verrugas; Relato de Caso.

ABSTRACT

Individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV) have a higher risk of co-infection with syphilis, and may have a different course of evolution from those who are seronegative, sometimes faster and more aggressively. The manifestation of secondary syphilis is proportionately more prevalent, with malignant syphilis (MS) being a rare form of this stage of the disease, but with a significant increase in the number of cases after the AIDS epidemic. MS presents with pleomorphic lesions, classically described as disseminated ulcero-nodular lesions, accompanied by more intense constitutional symptoms. This report describes the case of a female patient whose diagnosis of HIV was simultaneously established with that of recent syphilis, which occurred during the investigation of disseminated, ulcerated and crusted skin lesions, sometimes with a rupioid appearance. The diagnosis of secondary syphilis was established in association with asymptomatic neurosyphilis. Despite the clinical and laboratory criteria compatible with the diagnosis of MS, the infrequent cutaneous presentation deserved the differential diagnoses grouped as a verrucous syndrome, especially sporotrichosis.

Headings: Syphilis, Cutaneous; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Warts; Case Report.

INTRODUÇÃO

A recente mudança da terminologia de doença sexualmente transmissível (DST) para infecção sexualmente transmissível (IST) agregou à sífilis um importante alerta quanto à exposição e percepção de risco. Causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, é uma infecção de caráter crônico, cujas manifestações clínicas variam de acordo

com o estágio da sífilis e, portanto, representam um desafio diagnóstico. A forma primária ocorre entre duas a seis semanas após a exposição, caracterizada pelo aparecimento do cancro duro no local de inoculação - uma úlcera rasa de fundo limpo que cicatriza independente de tratamento. A forma secundária é estabelecida entre um a dois meses após a primária, tendo como manifestação mais característica um rash cutâneo generalizado, com acometimento palmo-plantar, podendo cursar com sintomas sistêmicos (febre, linfonodomegalias, hepatite, nefrite). A fase latente precoce representa o indivíduo assintomático com menos de um ano de infecção e só pode ser diagnosticada por meio de testes sorológicos. Neste período, em até 24% dos casos, pode ocorrer recorrência das lesões secundárias, risco que reduz após um ano da infecção, na chamada fase latente tardia. A partir deste momento, cerca de 70% dos indivíduos permanecerão em latência por toda a vida, enquanto outros 30% poderão evoluir para uma das formas terciárias da doença (neurosífilis, cardiovascular, gomatoza), em um período que varia entre 2 a 50 anos após a infecção inicial¹.

Embora a sífilis não seja considerada uma infecção oportunista, sua incidência é aumentada na população HIV. Ambas as doenças interferem na evolução uma da outra; as lesões sífilíticas, especialmente a úlcera primária, levam à quebra de barreira epitelial e mucosa, sendo um facilitador na entrada do vírus, aumentando o risco de transmissão do HIV nos primeiros seis meses de exposição ao *Treponema*. O cancro primário é mais profundo, com maior diâmetro e maior tempo necessário para cicatrização, sendo que 25% dos pacientes coinfectados possuem lesões primária e secundária concomitantes no momento do diagnóstico^{2,3}. A coinfeção gera um aumento transitório da carga viral e uma redução na contagem de células T-CD4, reversíveis após o tratamento da sífilis. A apresentação clínica é majoritariamente semelhante a pessoas soronegativas, mas com características específicas, como a rápida progressão, por vezes agressiva, além da maior predisposição à neurosífilis.

A sífilis maligna (SM) está incluída no secundarismo da doença, representado por maior atipia e variabilidade de achados cutâneos. É uma forma rara, relacionada à imunossupressão de maneira geral (com incidência elevada principalmente em indivíduos HIV positivos), descrita classicamente por lesões pleomórficas múltiplas, úlcero-nodulares, e sintomas constitucionais mais intensos^{4,5}. O presente relato descreve um caso de paciente que apresentou SM e neurosífilis como

manifestação inicial da aids, com lesões cutâneas que, apesar de compatíveis com os critérios diagnósticos da *lues* maligna, implicaram um amplo espectro de diagnósticos diferenciais.

RELATO DE CASO

Mulher de 40 anos de idade apresentou-se em pronto-socorro de hospital terciário especializado em doenças infecciosas com queixa de lesões de pele surgidas há 3 meses. Estas lesões foram descritas inicialmente como sendo pápulas eritemato-violáceas na região anterior do tórax, seguidas de novas lesões, de caráter somatório, que se generalizaram por toda a extensão corpórea, progredindo com ulceração das pápulas e formação de placas crostosas grosseiras. Referia ainda astenia e inapetência, com perda ponderal estimada de 6 kg. Negava febre, alterações respiratórias, neurológicas e gastrointestinais. Não havia comorbidades prévias conhecidas e não fazia uso contínuo de qualquer medicação, mas existia história passada de drogadição. Vivia em região urbana no interior do estado de São Paulo há mais de 20 anos e possuía gatos como animais de estimação.

Ao exame inicial, apresentava máculas e manchas eritemato-descamativas disseminadas, entremeadas por placas vegetantes ulceradas, crostosas, por vezes com aspecto rupiíode (em que há várias camadas de crostas espessas semelhantes à concha de uma ostra recobrimdo as ulcerações), mais intensas em região torácica e face extensora distal de membros, sem acometimento mucoso e palmo-plantar [Figuras 1 e 2].

As hipóteses diagnósticas iniciais envolviam as doenças que cursam com síndrome verrucosa, sendo a esporotricose considerada a principal hipótese pela dermatologista do serviço, dadas as características das lesões e epidemiologia compatível.

No entanto, constatou-se sorologia positiva para HIV confirmada por Immunoblot nos exames iniciais, além de teste treponêmico positivo (quimioluminescência) e titulação em soro de teste não treponêmico *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) de 1:512. A paciente negava conhecimento prévio destes diagnósticos. A contagem de linfócitos T-CD4 resultou em 249 células/mm³ e a carga viral do HIV foi de 102.152 Cópias/mL (log). A biópsia da lesão de pele demonstrou infiltrado dérmico linfoplasmocitário com deposição perivascular e perianaxial, com extensão para interface com a epiderme e presença de focos de acantólise, compatível com dermatite crônica com componente agudo. Não foi observado padrão granulomatoso e as pesquisas de

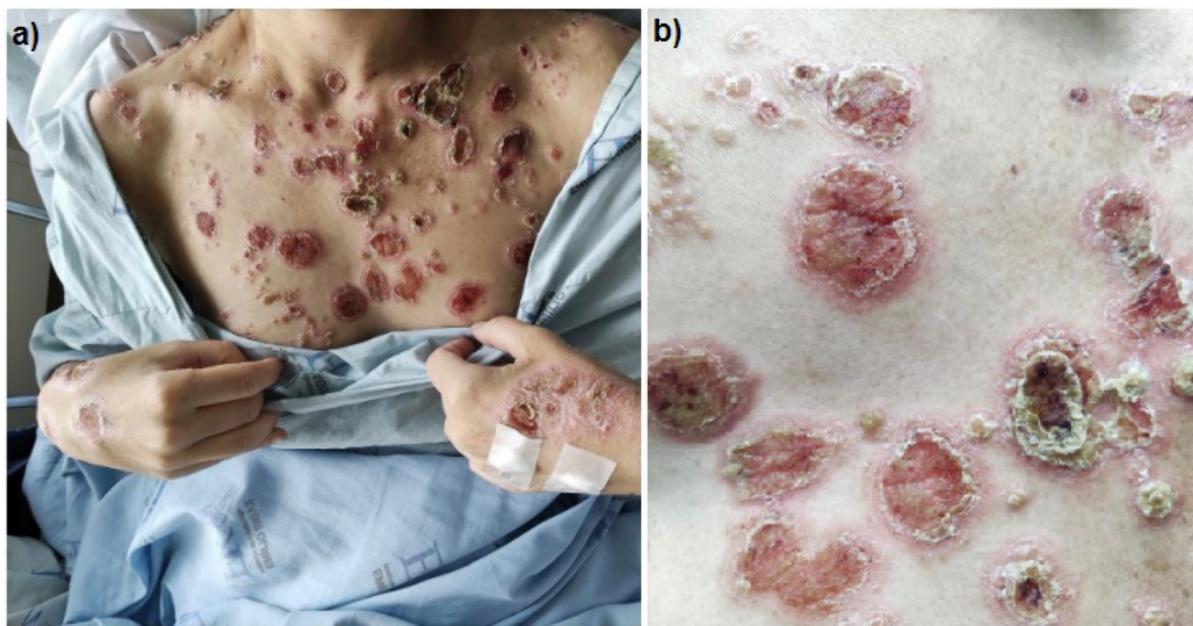


Figura 1. A. Placas ulceradas crostosas, algumas com aspecto vegetante ou rupiíode, disseminadas em região de tórax e face dorsal das mãos; **B.** Mesmas lesões em aproximação.



Figura 2. Pápulas e placas eritemato-descamativas em região anterior de pernas e medial de coxa esquerda.

bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e fungos foram negativas pelos métodos específicos de coloração. Em análise imunohistoquímica, a pesquisa foi positiva para o antígeno de *Treponema spp* e negativa para o vírus Herpes simplex (HSV).

Como abordagem inicial, prescreveu-se terapia para sífilis secundária (penicilina G benzatina 2.400.000 UI intramuscular) e tratamento presumido para herpes (aciclovir 450 mg 8/8h endovenoso) frente ao polimorfismo das lesões. Também foi iniciada terapia antirretroviral com tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG)

após rastreio negativo para tuberculose (tomografia de tórax sem alterações sugestivas) e criptococose (antígeno negativo em soro).

Diante do diagnóstico de sífilis em paciente com LTCD4 menor que 350 células/mm³, foi submetido à tomografia computadorizada de crânio (sem alterações), fundo de olho (sem alterações) e coleta de líquido, cujo resultado confirmou uma neurosífilis assintomática: 109 células/mm³ com predomínio 93% linfomonocitário, hiperproteinorraquia de 110 mg/dL (valor de referência 40mg/dl) e imunologia positiva (FTA-abs positivo e VDRL positivo 1:4). Demais pesquisas no líquido foram negativas (coloração de Gram, pesquisa de BAAR, pesquisa de fungos e tinta da China).

O tratamento da sífilis foi então modificado para penicilina G cristalina (4.000.000 UI 4/4h endovenoso), enquanto o aciclovir foi suspenso após o resultado da biópsia de pele. Depois de nove dias de tratamento adequado com penicilina endovenosa, a paciente solicitou alta hospitalar, decisão com caráter irredutível mesmo após orientação em contrário pela equipe médica assistente. Optou-se então pela prescrição de ceftriaxona 1g 12/12h endovenosa para completar 14 dias de tratamento de maneira ambulatorial em sua cidade de origem - todavia a paciente não retornou ao serviço e houve perda de seguimento após a alta.

DISCUSSÃO

Assim como neste caso, existem diversos relatos do diagnóstico concomitante de sífilis e infecção pelo HIV, inclusive com descrição detalhada de sorologias negativas documentadas antes do diagnóstico da coinfeção⁶. Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) possuem oito vezes mais chance de aquisição de sífilis em comparação com a população em geral². Nestes indivíduos, o espectro de apresentação clínica é amplo, especialmente na forma secundária da doença, representada por achados cutâneos atípicos, de progressão mais rápida e com maior severidade das lesões, além da evolução mais precoce para estágios terciários e da maior probabilidade de recidiva da doença, mesmo após tratamento adequado com penicilina⁷.

ASM constitui uma destas formas atípicas. Inicialmente descrita como apresentação terciária da doença por Bazin em 1859, foi posteriormente reclassificada como uma variação agressiva do secundarismo em 1896⁴. As principais características que a diferenciam de uma forma tardia incluem a presença de múltiplas pápulas pleomórficas, com lesões úlcero-nodulares, mais ovóides e crostosas, com curto período de incubação e pródromo de quatro semanas antes das erupções cutâneas⁸.

Antes da epidemia de HIV/aids, existiam apenas 14 casos reportados na literatura, sendo a SM uma entidade clínica considerada como extremamente rara⁹. O primeiro relato em um paciente HIV positivo foi descrito em 1987, seguido de um crescente aumento nos anos subsequentes a ponto de alcançar uma estimativa de incidência 60 vezes maior em comparação à população em geral^{10,11}. Em revisão sistemática recente, foram analisados 45 casos de SM relatados entre 2014 e 2018, dos quais 73.3% dos pacientes eram HIV positivos e, dentre estes, mais da metade apresentava uma contagem de LT-CD4 entre 200-499 células/mm³ - fato que demonstra que a SM não está necessariamente associada a uma imunossupressão severa, tal como no caso da paciente aqui relatado⁵.

Os critérios clássicos considerados para o diagnóstico da SM (descritos por Fisher et al.⁶) são: 1. altos títulos de teste não-treponêmico; 2. reação de Jarisch-Herxheimer (JHR) grave; 3. características macroscópicas e microscópicas compatíveis; por fim, 4. rápida resolução das lesões após instituição de tratamento adequado⁶. No caso aqui descrito havia sinais compatíveis com o diagnóstico de SM, tais como os altos títulos de VDRL em soro, a rápida evolução com ulceração das lesões e o acometimento dérmico perivasculares. No entanto, a paciente

não evoluiu com a JHR (o que também aconteceu na maioria dos casos descritos mais recentemente⁵), além de não ter sido possível caracterizar a rápida melhora clínica com o tratamento, uma vez que foi perdido o seguimento pós-alta hospitalar.

Quanto ao aspecto das lesões, o achado cutâneo mais comum da SM são lesões nodulares ulceradas, diferente do apresentado pela paciente⁵. Por isso mesmo ela recebeu como hipóteses diagnósticas iniciais as doenças com apresentação de síndrome verrucosa, a qual abrange infecções com manifestações cutâneas de úlceras crostosas, vegetantes ou verrucosas. Estas doenças são reconhecidas na dermatologia pelo acrônimo PLECT, sendo elas: paracoccidiodomicose, leishmaniose tegumentar, esporotricose, cromomicose e tuberculose cutânea¹².

Em relação à neurosífilis, a sua maior frequência em PVHIV faz com que as indicações de punção lombar sejam menos restritivas. Estudos demonstram que alterações líquóricas (pleocitose e hiperproteínoorraquia) são mais comuns em indivíduos com contagem de LT-CD4 menor que 350 células/mm³ e título de VDRL sérico $\geq 1:322$ ¹³. Esse último foi considerado por Libois et al como o melhor preditor de indicação da punção lombar em pacientes assintomáticos, com uma sensibilidade de 100%¹⁴. Estes dois marcadores estavam presentes no caso descrito, sendo que o diagnóstico de neurosífilis foi confirmado pela positividade de VDRL no líquido, método mais específico, mas com baixa sensibilidade².

Vale lembrar que a diretriz brasileira mais recente não considera a contagem de LT-CD4 nem as titulações sorológicas como critérios para indicar a punção líquórica, sendo esta indicada apenas em pacientes sintomáticos (neurológicos ou oftalmológicos) ou que tenham evidência de sífilis terciária ativa, bem como em casos de falha terapêutica¹⁵. Se a conduta nesta paciente tivesse sido limitada a tais critérios, não haveria indicação de realizar a punção lombar e o diagnóstico de neurosífilis assintomática não teria sido feito, tampouco a mudança do esquema terapêutico.

CONCLUSÃO

Doença referida pelo médico William Osler como a “grande imitadora”, a sífilis neste relato assume forma rara e atípica, com lesões em pápulas e placas ulceradas e crostosas, facilmente confundidas com outras infecções disseminadas - o que de fato ocorreu, ainda mais pela paciente ter alguns antecedentes

epidemiológicos positivos para micoses endêmicas no Brasil. Neste contexto, sugere-se a inclusão da sífilis entre os diagnósticos diferenciais para síndrome verrucosa em pacientes HIV- positivos.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med.* 2020; 382(9):845-854.
2. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenber K. Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med.* 2009; 20(1):9-13.
3. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(9):1222-8.
4. Cid PM, Cudós ES, Zamora Vargas FX, Merino MJ, Pinto PH. Pathologically confirmed malignant syphilis using immunohistochemical staining: report of 3 cases and review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2014; 41(2):94-7.
5. Wibisono O, Idrus I, Djawad K. Sífilis maligna: revisão sistemática de los casos publicados entre los anos 2014-2018. *Actas Dermosifiliogr.* 2021; 112:725-734.
6. Fisher DA, Chang LW, Tuffanelli DL. Lues maligna: presentation of a case and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1969; 99(1):70-3.
7. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22:1061-7.
8. Sands M, Markus A. Lues maligna, or ulcero-nodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:387-90.
9. Costa PP, Moura AA, Rodrigues FLM, Almeida MP, Vilasboas V, Francesconi F. Sífilis maligna precoce em paciente imunodeprimido. *Revista SPDV* 2019; 77(2).
10. Rosenheim M, Brucker G, Leibowitch M, Niel G, Bournerias I, Duflo B, et al. Syphilis maligne chez un malade porteur d'anticorps anti-HIV [FRE]. *Presse Med.* 1987; 16(16):777.
11. Santos TR, Castro IJ, Dahia MM, Azevedo MC, Silva GA, Motta RN, et al. Malignant syphilis in an AIDS patient. *Infection.* 2015; 43(2):231-6.
12. Costa F, Martinez C, Azulay L. PLECT: enfermedades tropicales de manifestación verrucosa. *Rev chil dermatol.* 2018; 34(3):89-94.
13. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* 2004; 189:369-76.
14. Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* 2007; 34(3):141-4.
15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: MS; 2018.