

A IMPORTÂNCIA DE INCLUIR NEUROSSÍFILIS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES COM DÉFICIT COGNITIVO E ALTERAÇÃO DO COMPORTAMENTO

THE IMPORTANCE OF INCLUDING NEUROSYPHILIS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH COGNITIVE DECLINE AND BEHAVIOR DISTURBANCES

Hilda Maria PA Santos¹, Camilee P Tostes¹, Amanda B Peixoto¹, Camile P Figueira¹, Renata J Bortolini¹, Carolina M Torrado², José Augusto C Nery³

RESUMO

Neurossífilis é resultado da infecção do cérebro, das meninges ou medula espinhal pelo *Treponema pallidum* e desenvolve-se em cerca de 25-40% das pessoas que não são tratadas para a sífilis. A demência por neurossífilis é uma manifestação tardia da sífilis e era causa frequente de deterioração cognitiva antes do aparecimento e da disseminação do uso da penicilina no tratamento das fases iniciais da doença. Embora incomum nos dias de hoje, a demência por neurossífilis ainda constitui diagnóstico diferencial a considerar-se, diante de síndromes demenciais atípicas ou com manifestações frontais, particularmente em populações menos favorecidas socialmente. Esse caso destaca a importância do diagnóstico precoce da neurossífilis, e que os médicos devem se alertar para a possibilidade desta doença em pacientes que apresentam demência, principalmente por pertencer ao grupo das demências potencialmente reversíveis, pois o tratamento adequado pode reverter o declínio cognitivo. E ainda, pelo aumento no número de casos de sífilis na última década, particularmente pela coinfeção com HIV, que pode acelerar o curso e alterar a resposta ao tratamento da sífilis. Este aumento da incidência de sífilis, observado também na Europa e nos Estados Unidos, poderá traduzir-se num acréscimo do número de casos de neurossífilis observados na prática clínica.

Palavras-chave: neurossífilis, declínio cognitivo, diagnóstico precoce, tratamento adequado, DST

ABSTRACT

Neurosyphilis results from infection of the brain, meninges or spinal cord by *Treponema pallidum* and develops in about 25-40% of persons who are not treated for syphilis. Dementia by neurosyphilis is a late manifestation of syphilis and was a frequent cause of dementia before the advent and widespread use of penicillin in the treatment of early stages of the disease. Although uncommon today, dementia of neurosyphilis still a differential diagnosis to consider in the face of atypical dementia or with manifestations front, particularly in socially disadvantaged populations socially. This case underscores the importance of early diagnosis of neurosyphilis, which clinicians should alert the possibility of neurosyphilis in patients who present with dementia, mainly belonging to the group of potentially reversible dementias, because proper treatment can reverse cognitive decline. And also, by increasing the number of syphilis cases in the last decade, particularly in combination with HIV, which can accelerate the course and alter the response to treatment of syphilis. This increased incidence of syphilis, also observed in Europe and the United States, could result in an increase in the number of cases of neurosyphilis observed in clinical practice.

Keywords: neurosyphilis, cognitive decline, early diagnosis, proper treatment, STD

INTRODUÇÃO

A incidência da neurossífilis vinha apresentando um contínuo declínio desde a disseminação da penicilinoterapia, o que fez com que clínicos de diversas especialidades progressivamente deixassem de pensar nessa patologia. Nas últimas décadas, no entanto, tem-se verificado um recrudescimento de sua incidência e várias são as razões apontadas para esse fato, como a liberação dos hábitos sexuais, o tratamento inadequado das formas primárias, a falta de diagnóstico e tratamento precoces^{1,2} e, particularmente, a coinfeção com HIV, que pode acelerar o curso e alterar a resposta ao tratamento da sífilis nesses pacientes^{2,3}.

No Brasil são diagnosticados anualmente cerca de 930.000 novos casos de sífilis. Dos pacientes com sífilis primária não tratada, 25 a 40% vão desenvolver neurossífilis, que resulta da infecção do cérebro, das meninges ou medula espinhal por *Treponema*

pallidum^{1,4,5}. A invasão das meninges pelo treponema é precoce, de 12 a 18 meses após a infecção, mas desaparece em 70% dos casos sem tratamento. Quando a infecção persiste, estabelece-se o quadro de neurossífilis, que pode ser assintomática ou sintomática⁶.

As manifestações clínicas da neurossífilis são extremamente variadas, apresentando-se de cinco formas básicas, as quais, no entanto, podem se sobrepor: forma assintomática, meningite sífilítica aguda, sífilis vascular cerebral, *tabes dorsalis* e paralisia geral progressiva, demência sífilítica ou demência paralítica⁶. Esta última é a que pode apresentar sintomatologia psiquiátrica importante⁴.

A paralisia geral progressiva, apesar de ser uma das manifestações, já pode ser observada nos estágios iniciais de neurossífilis, apresentando-se com um quadro leve⁴. Este evolui de forma progressiva e pode mimetizar qualquer síndrome neuropsiquiátrica, mais frequentemente a demência associada a elementos paranoides (delírios e alucinações) e a psicose maníaca^{4,7}.

Relataremos neste artigo o caso de paciente que tivemos a oportunidade de acompanhar, imunocompetente, com declínio cognitivo e alterações do comportamento devidas a neurossífilis e apresentando uma boa resposta após tratamento com penicilina intravenosa.

Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azuly, da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Setor de Dermatologia Sanitária.

¹ Alunas da liga de DST/Hanseníase da Santa Casa de Misericórdia.

² Médica pós-graduanda em dermatologia pela Santa Casa da Misericórdia.

³ Chefe do setor de dermatologia sanitária da Santa Casa da Misericórdia.

RELATO DE CASO

Homem, caucasiano, 64 anos, analfabeto, tratamento irregular de hanseníase paucibacilar, foi encaminhado pelo Centro Municipal de Saúde Pindaro de C. Rodrigues ao nosso serviço para avaliação de neurosífilis devido a um quadro de disfunção cognitiva e alteração do comportamento. Apresenta história de sífilis não tratada desde 2005 (VDRL 1/64) e um VDRL de abril de 2010 com titulação 1:32. Segundo o relato do sobrinho, o paciente em questão apresentou inicialmente, há cerca de 2 anos, dificuldade em realizar as suas atividades laborais e rotinas de cuidados pessoais, perda da memória, sobretudo para fatos recentes, seguidas de dificuldades em se expressar, diminuição da capacidade de julgamento, alteração de comportamento, como apatia, ansiedade e agitação. Além disso, o paciente relatou tontura ocasional, ataxia e distúrbio do sono, com frequentes episódios de insônia. Há 2 meses apresentou um episódio de delírio persecutório, necessitando de internação. No momento, não está em uso de nenhuma medicação.

O exame físico à admissão revelou um paciente alerta, desorientado no tempo e no espaço e com importante déficit de atenção. O restante do exame físico mostrou ausência de reflexos patológicos, dismetria na mão esquerda no teste dedo/nariz e evidência de instabilidade observada durante o exame de propriocepção, além de edema erisipela-símile bilateral nos pés, sugestivo de reação reversa.

O estado cognitivo foi avaliado pelo minixame do estado mental (MMSE) e uma detalhada bateria neuropsicológica para avaliação da memória, linguagem e das funções executivas, atenção e concentração. O resultado do minixame do estado mental foi 12/30, perdendo pontos em memorização, orientação temporo-espaço, atenção, cálculo e execução de comando seriado, caracterizando um quadro de demência moderada (MMSE = 12/30; paciente analfabeto) com síndrome amnésica e disexecutiva moderada. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro demonstrou atrofia cerebral difusa leve.

A partir dos achados clínicos e radiológico, fez-se uma investigação laboratorial para causas de demência. Exames laboratoriais:

- TSH: 1,04 µm/mL; T₃: 147 ng/dL; T_{4L}: 1,12 mg/dL
- VDRL: 1/32; FTA-abs: +
- Anti-HIV I e II: negativo
- Hb: 14 g%; Ht: 41%; Hem: 4,88 M/mm³; VCM: 84 fl; HCM: 29 pg; CHCM: 34%
- Leucometria global: 8.600/mm³; Bastões: 3%; Segmentados: 64%; Eosinófilos: 3%; Monócitos: 3%; Linfócitos: 27%
- Ácido fólico: 6,8 ng/mL; vit B₁₂: 584,2 pg/mL

Hipótese diagnóstica: neurosífilis (paralisia geral progressiva).

O diagnóstico foi confirmado através de punção lombar: VDRL: + (título: 1/16); citologia: 0; proteína: 83; Cl: 115; glicose: 62; BAAR: negativo; Gram: negativo; fungos: negativo.

Feito o diagnóstico de neurosífilis, forma parética, o paciente foi internado na sétima enfermaria da Santa Casa da Misericórdia (RJ), onde se procedeu tratamento com penicilina cristalina, 4 milhões de UI, EV, de 4/4 horas, durante 21 dias.

Um mês após a alta, segundo relato do sobrinho, houve melhora do padrão do sono e da memória recente (intermitente). O último minixame do estado mental, realizado 4 meses após o término do

tratamento, foi de 18, com melhora na orientação espacial, na execução e na praxia visuoespaço. Além da melhora clínica, verificou-se a normalização do LCR: o último exame, realizado 3 meses após o tratamento, mostrou VDRL não reagente e normalização da proteína.

Após tratamento para neurosífilis, o paciente reiniciou poliquimioterapia para hanseníase, está sendo acompanhado pelo serviço de DST e hanseníase da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (RJ) e segue em acompanhamento pelo serviço de neurologia do mesmo Hospital.

DISCUSSÃO

O presente caso ilustra uma forma clínica da paralisia geral progressiva. As alterações de memória, principalmente, motivaram a solicitação da interconsulta com o serviço de dermatologia – setor de DST e hanseníase – em conjunto com o serviço de neurologia. Foi solicitada a realização da tomografia craniana, que mostrou hipotrofia cortical difusa leve. A partir dos achados clínicos e radiológico, fez-se uma investigação laboratorial para causas de demência. Encontrou-se VDRL positivo no soro (título 1:32), FTA-abs positivo e anti-HIV negativo. A confirmação diagnóstica deu-se através do exame do líquido, o qual apresentou VDRL positivo (título 1:16), FTA-abs reagente e aumento da concentração de proteínas.

O diagnóstico foi estabelecido aproximadamente 2 anos após o aparecimento dos primeiros sinais prodrômicos (dificuldade em realizar as suas atividades laborais e rotinas de cuidados pessoais e perda da memória, sobretudo para fatos recentes) e 2 meses após ter sofrido o seu primeiro quadro maniaco. Em um período de seguimento de 4 meses após o término do tratamento com penicilina, observou-se melhora do padrão do sono e da memória recente (intermitente). O LCR de controle, realizado 3 meses após o tratamento, mostrou VDRL não reagente e normalização da proteína. Apesar da persistência do déficit cognitivo, este tem progressivamente esboçado um certo grau de melhora, observado através do último minixame do estado mental realizado 4 meses após o término do tratamento, de 18/30, com evolução na orientação espacial, na execução e na praxia visuoespaço ainda em curso.

Neurosífilis é uma meningovascularite crônica capaz de produzir lesões vasculares e parenquimatosas no cérebro e na medula espinhal^{4,8}, que ainda ocorre hoje em dia, e devido ao seu polimorfismo clínico e radiológico deve ser considerada como diagnóstico diferencial em uma série de doenças neurológicas e psiquiátricas^{4,9}. Não é possível prever quais dos casos irão resolver espontaneamente, desconhecendo-se as razões pelas quais alguns doentes nunca desenvolvem a doença⁴.

As manifestações radiológicas vão desde resultados normais na ressonância magnética e tomografia computadorizada, até atrofia cerebral de leve a moderada, infarto cerebral, lesões da matéria branca, gomas cerebrais, espessamento das leptomeninges e arterite cerebral¹⁰. Em pacientes com neurosífilis, o achado de lesões frontais à ressonância magnética mostra associação estatisticamente significativa com o grau de morbidade psiquiátrica. Atrofia cortical correlacionou-se significativamente com déficit cognitivo^{10,11}.

Em relação às manifestações clínicas, o início geralmente é insidioso, com deterioração sutil da cognição, que se manifesta como dificuldade de concentração, diminuição da capacidade intelectual, alterações da personalidade e do comportamento e discretas alterações de memória. O desenvolvimento de manifestações psicóticas pode levar ao internamento destes doentes em hospitais psiquiátricos^{7,9}. As alterações neurológicas mais comuns, apesar de raras, consistem em tremores faciais e da língua, perturbações da fala, atrofia óptica e anomalias pupilares, denominadas pupilas de Argyll Robertson (pupilas pequenas, que não reagem à luz, mas que convergem)^{7,12}.

A paralisia geral progressiva, demência sífilítica ou demência parálitica aparece em geral 5 a 15 anos após a infecção primária^{5,9,12}, e evolui de forma progressiva^{4,5,7}. No geral, o início é insidioso e o curso pode ser flutuante, com períodos de exacerbação e remissão. Pode mimetizar qualquer síndrome neuropsiquiátrica, e em mais da metade dos casos ocorrem as formas demenciais simples^{9,12,13}, associadas ou não a alterações neurológicas, como disartria, disgrafia, paralisia de nervos cranianos, convulsões, neuropatia periférica e outros⁴⁻⁷.

O tratamento precoce e adequado evita o agravamento da progressão da doença e promove uma resposta dramática nos sintomas psiquiátricos^{5,9,10}, mas raramente ocorre recuperação completa da capacidade cognitiva, principalmente quando já se observa atrofia cerebral^{9,12,13}. A penicilina continua sendo a droga de escolha para o tratamento da sífilis. Embora vários estudos tenham sugerido que a azitromicina pode ter eficácia clínica, resistência aos macrolídeos tem sido amplamente documentada entre as cepas de *Treponema pallidum*, e falhas no tratamento têm sido relatadas. A ceftriaxona é eficaz para o tratamento da sífilis quando utilizada em regimes de dose múltipla¹⁴.

Consequentemente, o prognóstico dos pacientes com neurosífilis depende muito da precocidade do tratamento^{5,9,10}. Caso sejam tratados nos primeiros 3 meses da doença, até 50% poderão apresentar remissão dos sintomas. Após 1 ano de evolução, no entanto, são poucas as chances de melhora. Os casos não tratados tendem a evoluir para o óbito em cerca de 3 anos¹⁰. Portanto, o diagnóstico precoce e preciso é fortemente desejado.

CONCLUSÃO

Este caso demonstra um problema complexo de diagnóstico para o clínico, pois a obtenção da história de um paciente com neurosífilis pode ser difícil. O prognóstico desses pacientes está diretamente relacionado a um diagnóstico precoce e à instituição imediata do tratamento. Quanto mais precoce, melhor o prognóstico. Por conseguinte, a neurosífilis deve fazer parte do diagnóstico diferencial de todo paciente com deterioração cognitiva e/ou alteração de comportamento de início recente em pacientes de meia-idade ou idosos. Durante o acompanhamento, a avaliação neuropsicológica e o exame de LCR são instrumentos úteis para avaliar o declínio cognitivo e a resposta ao tratamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Friedrich F, Geusau A, Greisenegger S, Ossege M, Aigner M. Manifest psychosis in neurosyphilis. *Gen Hosp Psychiatry* 2009 Jul-Aug; 31(4): 379-81. Epub 2008 Oct 9. Review. PubMed PMID: 19555800.
- Ministério da Saúde – Programa Nacional de DST-AIDS. Manual de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs). Brasília-DF. 2006.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2002.
- Mehrabian S, Raycheva MR, Petrova EP, Tsankov NK, Traykov LD. Neurosyphilis presenting with dementia, chronic chorioretinitis and adverse reactions to treatment: a case report. *Cases J*. 2009 Sep 1; 2: 8334. PubMed PMID: 19918420; PubMed Central PMCID: PMC2769430.
- Lee CH, Lin WC, Lu CH, Liu JW. Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis. *Neurologist*. 2009 Mar; 15(2): 95-7. PubMed PMID: 19276787.
- Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol [serial on the Internet]*. 2006 Mar [cited 2010 Aug 20]; 81(2): 111-126.
- Vargas AP, Carod-Artal FJ, Negro MCD, Rodrigues MPC. Demência por Neurosífilis: Evolução Clínica e Neuropsicológica de um Paciente. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2-B): 578-582.
- Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
- Gelderblom H, Pachner AR. Spirochetal Infections (Neurosyphilis and Lyme Neuroborreliosis). In: Evans RW, ed. *Saunders Manual of Neurologic Practice*. 1ª ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 730-35.
- Silva A, Arrojo M, Ferreira P, Sá MJ, Palha AP. Interface neurology/psychiatry: a case report of neurosyphilis. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31:231-3.
- Zifko U, Wimberger D, Lindner K, Zier G, Grisold W, Schindler E. MRI in Patients with General Paresis. *Neuroradiology* 1996; 38 (2): 120-3.
- Estévez RF. Neurosyphilis presenting as rhabdomyolysis and acute renal failure with subsequent irreversible psychosis and dementia. *Psychosomatics*. 2006 Nov-Dec; 47(6): 538-9. PubMed PMID: 17116961.
- Hama K, Ishiguchi H, Tuji T, Miwa H, Kondo T. Neurosyphilis with mesiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities. *Intern Med* 2008; 47(20): 1813-7. Epub 2008 Oct 15. Review. PubMed PMID: 18854635.
- Madhusudhan M. Neurosyphilis. *Neurol India* 2009 May-Jun; 57(3): 233-4. PubMed PMID: 19587460.

Endereços para correspondência:

HILDA MARIA PASCOAL ALVES DOS SANTOS

Rua Sócrates Guanaes Gomes, 137, aptº 601

Mansão Antônio Andrade, Cidade Jardim, Salvador – BA
CEP: 40296-720

Tel.: 71 3351-6962 / 74 9119-2646 / 21 8122-7678

E-mail: hmpascoal@gmail.com

CAMILEE PEREIRA TOSTES

Rua Amadeu Gomes, 126, casa 401, Sapé, Niterói – RJ

Tel.: 21 2611-0500 / 21 8226-0774

E-mail: camileetostes@yahoo.com.br

Recebido em: 06.11.2010

Aprovado em: 18.11.2010