

NEUROSSÍFILIS RESISTENTE A ALTAS DOSES DE PENICILINA

REGISTRO DE UM CASO

*RICARDO NITRINI **
*LUIZ ALBERTO BACHESCHI **
*JOSÉ PAULO SMITH NÓBREGA **
*MILBERTO SCAFF***
*NOBORU YASUDA **

Há controvérsia quanto à dosagem de penicilina necessária para o tratamento da neurosífilis (NS)^{7,10,14}. A ausência de resposta terapêutica constatada algumas vezes tem sido atribuída à utilização de quantidades insuficientes do antibiótico^{8,11}. No caso ora relatado houve progressão da NS apesar do emprego de altas doses de penicilina.

OBSERVAÇÃO

VIG, paciente preta com 16 anos de idade, registro 2094965-E admitida na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 31 de março de 1970. Há 3 dias apresentara crise convulsiva tônico-clônica generalizada seguida de fraqueza intensa no hemicorpo esquerdo. Antecedentes mórbidos: mau rendimento escolar. Exame físico sem anormalidades. Exame neurológico: labilidade emocional; hemiparesia completa à esquerda; hiperreflexia profunda global; reflexo c tâneo-plantar em flexão, bilateralmente; fundo de olho e exame neuro-ocular normais. Exames complementares — hemograma, glicemia e uréia normais; reação de Wassermann no soro: reagente (1/32); líquido cefalorraqueano (LCR): compatível ao diagnóstico de neurosífilis (tabela 1); angiografia carotídea direita: sem anormalidades. Com a hipótese diagnóstica de neurosífilis meningovascular encefálica, possivelmente congênita, foi medicada com penicilina procaína, 600 mil UI por via intramuscular por dia, durante 10 dias e com anticonvulsivantes. A paciente evoluiu nos meses seguintes com regressão quase completa do déficit motor, apresentando ainda algumas crises convulsivas. Em 12 de novembro de 1970, exame LCR evidenciou persistência de reação de Wassermann reagente e de teor elevado de globulinas gama. Eletroforese de proteínas séricas normal. Foi submetida a tratamento com penicilina cristalina por via intravenosa, 20 milhões UI por dia durante 24 dias. Continuou tratamento em ambulatório para controle das crises convulsivas. Foram realizados exames do LCR em 7 de junho de 1973 e em 2 de julho de 1974, sendo constatado aumento do teor de globulinas

Trabalho da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Assistente; ** Livre-Docente.

gama. Ao exame neurológico havia apenas discreta hemiparesia esquerda de predomínio distal. Reação de Wassermann no soro: reagente (1/4). Medicada novamente com penicilina cristalina por via intravenosa, 20 milhões UI por dia durante 20 dias, a partir de 5 de setembro de 1974. Em setembro de 1975 passou a se queixar de dificuldade à marcha e o LCR revelou teor elevado de globulinas gama. Ao exame neurológico havia: rebaixamento intelectual; ataxia mista cerebello-sensitiva, caracterizada por distasia, marcha ataxo-talonante e incoordenação nos membros inferiores; reflexos aquilianos abolidos; anartrestesia nos hálux. Reação de Wassermann no soro: reagente (1/16). Foi novamente medicada com penicilina cristalina por via intravenosa, 20 milhões UI por dia durante 20 dias. Foram feitas tentativas infrutíferas de malarioterapia, pois a paciente não contraiu a doença. Em maio de 1976 foi medicada com cloranfenicol por via oral, 2 gramas por dia durante 10 dias. Houve estabilização do quadro clínico e melhora laboratorial. Entretanto, a partir de junho de 1977 passou a apresentar dificuldade progressiva à marcha. Não havia piora laboratorial concomitante. Ao exame neurológico acentuara-se o rebaixamento intelectual e a dificuldade à marcha tornara-se mais intensa e menos característica. Pneumencefalograma e cisternocintilografia isotópica foram compatíveis à hipótese de hidrocefalia a pressão normal. Em 16 de janeiro de 1978 foi submetida a derivação ventrículo-jugular com posterior melhora parcial do distúrbio mental e da marcha. Novos exames do LCR em 1979 e 1980 não voltaram a exibir alterações da neurosífilis.

COMENTARIOS

A análise da experiência de três décadas revelou que os resultados da penicilinoterapia na NS são geralmente bons e que não há necessidade da associação de outros recursos terapêuticos⁸. As doses preconizadas são de 6 a 9 milhões de UI de penicilina benzatina ou procaína⁸. Entretanto, existem relatos de progressão de NS^{5,9,14,16} ou de persistência do *Treponema pallidum* no sistema nervoso central (SNC) após penicilinoterapia^{1,3,15}. A ausência de resposta terapêutica tem sido atribuída ao emprego de doses insuficientes de penicilina que não determinariam concentrações treponemicidas no LCR^{2,11,17}. Não existem cepas de *Treponema pallidum* resistentes à penicilina "in vitro" e, portanto, doses mais elevadas promoveriam a cura daqueles casos de aparente resistência à medicação^{5,15}.

No caso ora relatado, o tratamento foi iniciado com 6 milhões de UI de penicilina procaína e houve melhora clínica inicial. O teor de globulina gama no LCR era muito elevado desde a primeira internação o que poderia indicar comprometimento parenquimatoso mais severo do que o quadro clínico permitia suspeitar¹². A persistência da hipergamaglobulinorraquia motivou mais duas novas séries de tratamento com penicilina cristalina em altas doses. Não obstante, houve piora clínica caracterizada pelo aparecimento de deterioração mental e de síndrome tabética e acentuação das anormalidades do LCR. Nova série de penicilinoterapia foi infrutífera.

| Data | Tratamento | Pi | Cit | Pt | Gl | Cl | Wass | IF | G |
|----------|---|----|-----|----|----|-----|------|----|------|
| 01/04/70 | Penicilina procaína IM 600 mil UI x 10 dias | 11 | 0 | 40 | 68 | 731 | 3,0 | | 37,4 |
| 10/04/70 | | | | | | | | | |
| 12/11/70 | Penicilina cristalina IV 20 milhões UI x 24 dias | 15 | 0,3 | 31 | 62 | 735 | 0,5 | | 25,5 |
| 22/12/70 | | | | | | | | | |
| 07/06/73 | Penicilina cristalina IV 20 milhões UI x 20 dias | 6 | 0 | 31 | 64 | 707 | 2 | | |
| 02/07/74 | | 12 | 2 | 24 | 70 | 713 | 1 | R | 28,0 |
| 05/09/74 | | | | | | | | | |
| 30/09/75 | Penicilina cristalina IV 20 milhões UI x 20 dias | 12 | 0 | 45 | 64 | 752 | 2 | | 23,9 |
| 27/11/75 | | | | | | | | | |
| 20/04/76 | Cloranfenicol VO 2 g x 10 dias | 10 | 0 | 44 | 64 | 707 | 2 | | 22,7 |
| 11/05/76 | | | | | | | | | |
| 25/05/77 | Derivação ventriculo-jugular | 10 | 0 | 27 | 68 | 740 | 2 | | 14,5 |
| 16/01/78 | | 20 | 1 | 37 | 68 | 698 | NR | R | 13,0 |
| 02/07/79 | | 14 | 1 | 47 | 56 | 710 | NR | | 13,9 |
| 26/02/80 | | | | | | | | | |

Tabela 1 — Tratamento e evolução do LCR. Legenda: Pi, pressão inicial em cm de água (coleta sub-occipital em decúbito lateral); Cit, número de leucócitos/mm³; Pt, proteínas totais (mg/100 ml); Gl, glicose (mg/100 ml); Cl, cloretos (mg/100 ml); Wass, reação de Wassermann com intensidade da positividade expressa segundo a técnica de volume, ou como não-reagente (NR); IF, reação de imunofluorescência para sífilis (após técnica de absorção) indicada como reagente (R); G, teor de globulinas gama, em percentagem; IM, intramuscular; IV, intravenosa; VO, via oral.

Foi realizada tentativa terapêutica com cloranfenicol com aparente sucesso. A melhora com cloranfenicol e a ausência de resposta satisfatória a altas doses de penicilina sugerem que não haviam sido atingidos níveis terapêuticos adequados de penicilina no LCR. Como o cloranfenicol difunde-se com facilidade para o SNC e é eficaz no tratamento da sífilis em todos os estágios⁸, torna-se provável a hipótese que mesmo altas doses de penicilina podem ser insuficientes para o tratamento de alguns casos de NS.

Posteriormente, apesar da normalização do exame do LCR, desenvolveu-se síndrome de hidrocefalia a pressão normal, que pode ocorrer na NS^{4,6,13}. Provavelmente esta síndrome ocorreu em virtude das alterações patológicas residuais ao nível do epêndima e das meninges, que são comuns após o tratamento das formas avançadas de NS⁴.

RESUMO

É relatado caso de paciente com neurosífilis que apresentou deterioração clínica e persistência de alterações do líquido cefalorraqueano após repetidas

tentativas terapêuticas com altas doses de penicilina. Tratamento com cloranfenicol resultou em estabilização do quadro clínico e melhora laboratorial.

SUMMARY

Neurosyphilis: failure of treatment with high doses of penicillin. A case report.

A case of neurosyphilis that got worse despite several therapeutical trials with high doses of penicillin is described. The clinical condition was stabilized and cerebrospinal fluid data normalized following treatment with chloramphenicol.

REFERENCIAS

1. COLLART, P. & DUREL, L.J. — Présence et persistance des tréponèmes dans le LCR au cours de la syphilis expérimentale et humaine après traitement tardif. *Ann. Derm. Syph. (Paris)* 91:485, 1964.
2. DUNLOP, E.M.C.; AL-EGAILY, S.S. & HOUANG, E.T. — Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis. *J. amer. med. Assoc.* 241:2538, 1979.
3. GAGER, W.E.; ISRAEL, C.W. & SMITH, J.L. — Presence of spirochaetes in paresis despite penicillin therapy. *Brit. J. vener. Dis.* 44:277, 1968.
4. GIMÉNEZ-ROLDAN, S.; BENITO, C. & MARTIN, M. — Dementia paralytica: deterioration from communicating hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 42:501, 1979.
5. GREENE, B.M.; MILLER, N.R. & BYNUM, T.E. — Failure of penicillin G benzathine in the treatment of neurosyphilis. *Arch. int. Med.* 140:1117, 1980.
6. HEINZ, E.R.; DAVIS, D.O. & KARP, H.R. — Abnormal isotope cisternography in symptomatic occult hydrocephalus. *Radiology* 95:109, 1970.
7. HOTSON, J.R. — Modern neurosyphilis: a partially treated chronic meningitis. *Western J. med.* 135:191, 1981.
8. IDSOE, O.; GUTHE, T. & WILLCOX, R.R. — Penicillin in the treatment of syphilis. *Wld. med. Assoc. Bull.* 47 (suppl.):1, 1972.
9. LÉGER, J.M.; BLANCHINET, J. & VAN ECLOO, P. — Problèmes posés par les troubles mentaux appairassant chez une syphilitique traitée. *Ann. méd. psychol.* 127:816, 1969.
10. LEVIT, F. — Syphilis therapy still imperfect. *J. amer. med. Assoc.* 236:2213, 1976.
11. MOHR, J.A.; GRIFFITHS, W.; JACKSON, R.; SAADAH, H.; BIRD, P. & RIDDLE, J. — Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *J. amer. Med. Assoc.* 236:2208, 1976.
12. NITRINI, R. — Neurosífilis. Análise de alguns aspectos clínicos e laboratoriais. Tese. São Paulo, 1981.
13. PEDERSEN, K.K.; SORENSEN, P.S.; ANKERHUS, J. & DANIELSEN, U.T. — Syphilitic normal pressure hydrocephalus. *Acta neurochir. (Wien)*, 48:35, 1979.
14. SHORT, D.H.; KNOX, J.M. & GLICKSMAN, J. — Neurosyphilis, the search for adequate treatment. *Arch. Dermatol.* 83:87, 1966.
15. TRAMONT, E.C. — Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy. *J. amer. med. Assoc.* 236:2206, 1976.
16. WILNER, E. & BRODY, J.A. — Prognosis of general paresis after treatment. *Lancet* 2:1370, 1968.
17. YODER, F.W. — Penicillin treatment of neurosyphilis. *J. amer. med. Assoc.* 232:270, 1975.