

Treponema pallidum subespecie *pallidum* y la sífilis

Características generales. *T. pallidum* subespecie *pallidum* (*T. pallidum*) es una espiroqueta muy fina, que no puede observarse por tinción de Gram. *T. pallidum* no desarrolla en medios de cultivo bacteriológico, es sensible a la desecación y es inactivado rápidamente por agentes desinfectantes.

Factores de virulencia. *T. pallidum* no presenta factor de virulencia alguno que induzca el daño de los tejidos. Posee lipopolisacárido (LPS), pero es **atóxico**. No posee exotoxinas ni libera productos con actividad enzimática. La membrana externa tiene la capacidad de formar una capa anfolítica a su alrededor recubriéndose con proteínas del huésped, que proporciona a la bacteria una suerte de disfraz que la oculta de los mecanismos de defensa del huésped. *T. pallidum* posee una **adhesina apical** que reconoce a la fibronectina. La adherencia de la adhesina a su receptor en el endotelio vascular promueve la expresión de ICAM-1, que actúa como ligando de las moléculas de adherencia LFA-1 y CD43 de especialmente los monocitos, con adherencia firme de estas células y la gestación de un proceso que conduce a la endoarteritis obliterativa de los pequeños vasos. Por último, la unión estrecha entre fibronectina y la adhesina apical de *T. pallidum*, el huésped tomaría como no propia a la fibronectina generando anticuerpos contra ella, con el consiguiente ataque de los tejidos del huésped por la propia respuesta inmune. *T. pallidum* tiene así la capacidad de ingresar a los tejidos y también de atravesar la placenta.

La sífilis

Aspectos epidemiológicos. La sífilis es una enfermedad que generalmente se contagia por contacto sexual con un individuo que presenta lesiones en las fases primaria y secundaria de la enfermedad. Puede ser transmitida por vía transplacentaria (**sífilis congénita**) o por contacto no sexual, a través de besos. Existen raros casos de inoculación directa accidental de personal médico y paramédico. La enfermedad aparece más frecuentemente en individuos en edad sexual activa y especialmente en aquellos que practican relaciones sexuales con múltiples y desconocidas parejas. El hallazgo de *T. pallidum* determina la presencia enfermedad pues **no existen portadores sanos** de esta bacteria.

Patogenicidad. *T. pallidum* es un patógeno exclusivo para el hombre y la sífilis puede abarcar toda la vida del individuo. La sífilis se presenta en humanos con signos diferentes de acuerdo a sus distintos estadios clínicos: i) período de incubación, ii) sífilis primaria, iii) período silencioso, iv) sífilis secundaria, v) período de latencia o sífilis latente, y vi) período tardío o sífilis terciaria.

Período de incubación. El ingreso de *T. pallidum* se produce a través de pequeñas lesiones en los epitelios y también puede penetrar a través del espacio virtual entre las células epiteliales de las mucosas. En la región subepitelial, *T. pallidum* se multiplica y se disemina a todo el organismo a través de la sangre. El período de incubación es proporcional al tamaño del inóculo y generalmente dura unos 20 días (mínimo 3 días, máximo 90 días). La adherencia de los treponemas a fibronectina, sumada a la interacción de componentes lipoproteicos con células endoteliales y macrófagos desencadena la migración de monocitos y linfocitos circulantes TCD4+ y TCD8+ (**pero no de leucocitos polimorfonucleares**). Al cabo del período de incubación aparece la lesión primaria. Mientras transcurre el período de incubación aparece una respuesta adaptativa caracterizada por la aparición de anticuerpos **treponémicos** (contra epitopes de proteínas o polisacáridos) y anticuerpos **no treponémicos** que reaccionan con la cardiolipina. Los anticuerpos alcanzan un título significativo al comienzo de la fase primaria de la enfermedad.

Sífilis primaria. En la zona de la inoculación se produce una induración. La zona central de la lesión incipiente se necrosa y se produce una depresión central en ese lugar. La zona afectada adquiere el aspecto ulcerado típico de la lesión primaria o **chancro sifilítico**. Este tiene bordes levantados y un centro deprimido, no purulento, que asemeja un cráter chato. El chancro es indoloro y no sangra cuando se toma una muestra. La lesión primaria es muy rica en treponemas, por lo que es altamente infecciosa. Desde el

punto de vista histopatológico, luego de producirse el ingreso de la bacteria se detecta en la puerta de entrada una infiltración mononuclear, que con el tiempo se acompaña de dilatación de los vasos y proliferación de sus células endoteliales. La disminución del calibre de los vasos (vasculitis obliterativa) reduce la irrigación sanguínea, lo que probablemente sea la causa de la necrosis localizada. La vasculitis obliterativa constituye el hallazgo histopatológico común a todas las expresiones patológicas de la sífilis. Aunque la expresión clínica sea nada más que una pequeña lesión localizada, la sífilis es en realidad una enfermedad **sistémica**. Aún sin tratamiento antibiótico, la lesión involuciona espontáneamente y cicatriza en un período de 3 a 8 semanas. En pacientes del sexo femenino la sífilis primaria puede pasar totalmente desapercibida, debido a su localización inaparente en el tracto genital. Si se diagnostica la sífilis en este período y se la trata con antibióticos adecuadamente la sífilis se cura sin dejar secuelas. Tras la enfermedad queda inmunidad de corta duración, el individuo puede reinfectarse y volver a sufrir la sífilis.

Sífilis secundaria. Una vez que la lesión primaria ha involucionado, la enfermedad atraviesa por un período silencioso de 3 a 8 semanas. Este período puede ser tan corto como para que la enfermedad secundaria aparezca cuando todavía no ha desaparecido el chancro primario y tan largo como para ser de varios meses. La enfermedad secundaria estalla con una presentación diseminada. Las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria incluyen: i) una **erupción diseminada**, caracterizada por la presencia de lesiones maculosas en todo el cuerpo, de 3 a 10 mm de diámetro, inclusive en la planta de los pies y palmas de las manos; las lesiones son muy ricas en treponemas, por lo que son altamente contagiosas. ii) Lesiones erosivas de las mucosas, en la cavidad bucal, faringe, vagina y canal anal, entre otros sitios. Y iii) lesiones verrugosas características (condilomatas) en pliegues húmedos, que aparecen especialmente en la región perianal y genital externa femenina y también en zonas de pliegues cutáneos en zonas con alta humedad. Las lesiones cutáneas son indoloras, a menos que exista una infección sobreagregada. El paciente puede presentar durante este período fiebre no muy alta, malestar general, anorexia, pérdida de peso y otros signos no específicos. El sistema nervioso central puede estar involucrado, con cefaleas y aumento de proteínas y linfocitos en líquido cefalorraquídeo, en el que pueden detectarse treponemas en un 30-40% de los pacientes. La presentación es muy variable y en algunos pacientes el período secundario de la sífilis puede pasar inadvertido. La antibióticoterapia en este período permite su curación. Si el paciente no es tratado, tras una evolución de varias semanas los signos remiten y la sífilis entra en un período de latencia.

Sífilis latente. La sífilis latente se caracteriza por la presencia de anticuerpos séricos contra antígenos treponémicos, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad. La ausencia de signos no implica que la enfermedad no siga progresando. Por el contrario, pueden ocurrir recidivas hasta 4 años después de la desaparición de la sífilis secundaria. El 90% de los pacientes que sufren una recidiva lo hacen dentro del año de la enfermedad secundaria. Puede sufrirse más de una recidiva, pero cada vez menos severa

Sífilis terciaria. Un 25% de los pacientes con sífilis secundaria muestran reversión de la serología y nunca presentan otro signo de enfermedad. Un 45% quedan con serología (+), pero sin otra complicación. Un 30% desarrolla manifestaciones terciarias entre 1 y 30 años después. Esta etapa (**sífilis tardía**) la enfermedad es inflamatoria y crónica, y muchos tejidos están afectados. Una manifestación común es la patología aórtica debido a la vasculitis obliterativa. La manifestación más común es la presencia de lesiones típicas (**gomas**), que pueden aparecer en diversos órganos y están asociados a la patología vascular de la sífilis. Las lesiones gomatosas contienen muy pocos treponemas, excepto en las lesiones severas de la corteza cerebral. En la sífilis tardía son frecuentes los signos cardiovasculares, neurológicos y a veces psiquiátricos. La sífilis terciaria no es contagiosa y las lesiones parecen involucrar reacciones autoinmunes y de hipersensibilidad retardada en los tejidos en donde los treponemas persisten. La sífilis terciaria es rara ya que la sífilis se controla con antibióticos en los estadios primario y secundario.

Sífilis congénita. La ausencia de tratamiento de la madre sífilítica es lo que origina la infección del feto. La probabilidad de infección transplacentaria es mayor en los estadios iniciales de la sífilis y decrece con el tiempo. La infección del feto, que ocurre raramente antes del cuarto mes de gestación, afecta mayormente los tejidos mucocutáneos y óseos. Los hallazgos histopatológicos son característicos de la sífilis. La muerte ocurre en un número importante de casos dentro de los primeros 6 a 12 meses de vida.

Diagnóstico microbiológico y serológico. La sospecha de sífilis en los períodos primario y secundario está dada por la aparición de los signos y síntomas de la enfermedad y por los antecedentes epidemiológicos. Cuando existe una lesión característica de localización sospechosa pueden ensayarse **métodos directos** de diagnóstico. Para el diagnóstico directo debe obtenerse material seroso transudado de la lesión, que generalmente se toma bajo la forma de una impronta, presionando suavemente un portaobjetos sobre una lesión limpia. Puede realizarse la observación de los treponemas por **microscopía de fondo oscuro**. Este método es rápido y sencillo, pero requiere un operador experimentado y no es específico. La presencia de otras espiroquetas miembros de la flora normal pueden confundir el diagnóstico, especialmente en muestras orales o genitales. Puede intentarse la visualización de los treponemas por técnicas de **impregnación argéntica**, pero este método tampoco es específico. El método de elección es la **detección directa** de los treponemas por **inmunofluorescencia**. Para ello se utiliza un anticuerpo anti-treponema preparado en una especie animal (por ejemplo: conejo) y un segundo anticuerpo contra cadenas pesadas gamma de conejo (preparados en otra especie animal, por ejemplo: cabra) marcado con fluoresceína. Se realiza la observación de los treponemas por microscopía de fluorescencia. La sensibilidad y especificidad de la prueba directa es máxima si se utilizan anticuerpos monoclonales contra antígenos treponémicos.

Los **métodos indirectos** de diagnóstico se basan en la determinación de anticuerpos séricos anti-treponema. Existen métodos que detectan anticuerpos no treponémicos, como la **prueba de VDRL**, que consiste en la floculación del antígeno de VDRL (cardiolipina) en presencia de suero del paciente. La prueba de VDRL da positiva en los estadios primario y secundario de la enfermedad, para luego negativizarse con el tiempo. La prueba da reacción (+) en líquido cefalorraquídeo en la sífilis tardía, cuando la serología en sangre se ha negativizado. La prueba de VDRL puede dar falsos (+) en enfermedades que cursan con mucha destrucción de tejido o con compromiso hepático, como el lupus eritematoso sistémico, hepatitis viral, lepra lepromatosa y malaria. Puede dar falsos (+) en cualquier condición en donde haya dislipemia (alteración en el equilibrio de las concentraciones de los lípidos séricos), como por ejemplo, en el embarazo. La prueba de VDRL es útil para determinar la respuesta del paciente al tratamiento antibiótico. Si el paciente responde al tratamiento y cura, el título de VDRL baja, mientras que las pruebas específicas permanecen con altos títulos. La prueba tiene también mucho valor en el relevamiento poblacional ("screening"), pero no sirve para establecer el diagnóstico de certeza.

Para establecer el diagnóstico de certeza deben utilizarse las pruebas serológicas específicas. Estas evalúan la presencia de anticuerpos contra los antígenos treponémicos. La prueba de **FTA-abs** es una prueba de inmunofluorescencia indirecta en la que el suero del paciente se trata primero con treponemas no-*pallidum* para absorber los anticuerpos no específicos que el suero pudiera contener. El suero así absorbido y centrifugado se aplica sobre portaobjetos que tiene *T. pallidum* (provenientes de testículo de conejo) adheridos a su superficie. La presencia de los anticuerpos del paciente fijados sobre el *T. pallidum* se revela con anticuerpos anti-cadena pesada γ humana marcados con fluoresceína. En una reacción positiva, aparecen los treponemas fluorescentes en la microscopía de fluorescencia. Si se usa un anticuerpo anti-cadena pesada μ , pueden detectarse anticuerpos IgM, cuya presencia en sangre de cordón umbilical o de niños de muy corta edad permite el diagnóstico de la sífilis congénita.

La prueba de **MHA-Tp** es una prueba apenas un poco menos sensible que la FTA-abs, pero igualmente específica. En este caso, los antígenos de *T. pallidum* se adsorben sobre hematíes estabilizados con ácido tánico y formaldehído. También se hace un bloqueo de antígenos no específicos por preincubación del suero del paciente con treponemas no-*pallidum*. En una prueba (+) se observa la microaglutinación de los hematíes en presencia de anticuerpos del paciente contra antígenos treponémicos. Tanto la prueba de VDRL como las de FTA-abs y la MHA-Tp son pruebas cualitativas, que pueden hacerse semicuantitativas por evaluación de diluciones sucesivas del suero del paciente. De esta manera puede obtenerse un título de anticuerpos. Los títulos de anticuerpo de las pruebas para antígenos treponémicos no bajan con la cura de la enfermedad, por lo que dichas pruebas no sirven para monitorear la eficacia de la terapia antibiótica.

Se han descrito métodos moleculares para el diagnóstico de la sífilis. Pero como se cuenta con métodos convencionales económicos y sensibles, los métodos moleculares sólo se utilizan cuando aquellos no son efectivos. Se han desarrollado cebadores para las reacciones de amplificación por PCR a partir de la secuencia del gen que codifica una lipoproteína específica antigénica (antígeno treponémico) de 47 kD. Esta prueba se utiliza en el diagnóstico de la sífilis congénita sobre muestras de líquido amniótico, suero neonatal y líquido cefalorraquídeo neonatal.

Tratamiento. El tratamiento se lleva a cabo con penicilina. En adultos de la comunidad se prefiere la penicilina benzatínica, de lenta liberación. En los países desarrollados se recomienda una única aplicación. Este esquema se utiliza en Argentina con individuos que no poseen enfermedades o condiciones debilitantes. Según las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud, el tratamiento de elección consiste en 4 aplicaciones de 2.400.000 unidades de penicilina para la sífilis primaria, cuando se trata de detener la progresión de la enfermedad en individuos con pruebas positivas para VIH. En pacientes con alergia a la penicilina se utiliza tetraciclina o eritromicina. No se ha descrito el desarrollo de resistencia a los antibióticos por *T. pallidum*. Cuando se administran antibióticos a un paciente con sífilis secundaria puede desencadenarse el **síndrome de Jarisch-Herxheimer** debido a la liberación masiva de un pirógeno termoestable del *T. pallidum*. Este síndrome se manifiesta entre 1 y 2 horas de la aplicación del tratamiento y puede durar de 12 a 24 horas y se caracteriza por fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, hipotensión, taquicardia leve, hiperventilación y vasodilatación periférica.

***Leptospira interrogans* y leptospirosis.**

Las leptospiros tienen morfología helicoidal, son finas, con espiras muy cortas con extremos en forma de gancho. *Leptospira interrogans* puede sobrevivir por días o semanas en aguas del medio ambiente a pH mayor de 7,0. *L. interrogans* puede ser clasificada en una variedad de serotipos. La serotipificación se realiza sólo en laboratorios de referencia. *L. interrogans* es patógena para ratas, perros, bovinos, porcinos, equinos y ovinos, que constituyen el reservorio zoonótico de la enfermedad. En Capital Federal y Gran Buenos Aires se producen entre 50 y 100 casos anuales de leptospirosis. La bacteria ingresa a través de lesiones cutáneas, la conjuntiva o la mucosa nasal. Al cabo de 20 a 30 días se presenta en forma abrupta con un cuadro parecido a un síndrome gripal con inyección conjuntival. La enfermedad puede tener tres tipos de evolución: i) enfermedad benigna, que cura en 4 a 6 días (forma gripal); ii) enfermedad que parece curar espontáneamente, pero que remite con aparición de algunos de los síndromes característicos; y iii) enfermedad que cursa sin que aparezca una aparente remisión, en la que aparece alguno de los siguientes síndromes: ictericia ("hígado séptico"), meningitis con LCR claro, nefropatía, neumonía atípica o manifestaciones hemorrágicas. Pueden aparecer al mismo tiempo más de uno de estos síndromes y el marcador evolutivo es siempre la nefropatía. La enfermedad se caracteriza por la aparición de vasculitis, en cuya patogénesis parecen intervenir complejos inmunes y una "símil" endotoxina sin presencia de la bacteria. La forma más grave de la leptospirosis es la forma icterohemorrágica (o enfermedad de Weil), que puede alcanzar una mortalidad del 10%. No hay transmisión interhumana de la leptospirosis.