



Goma sífilítica – uma apresentação rara da neurosífilis na idade pediátrica

Maria do Céu Espinheira¹, Susana Soares¹, Micaela Guardiano¹, Ana Maia¹, Carla Rego¹, Maria João Gil-da-Costa², Maria Manuel Campos³, Maria Júlia Eça Guimarães¹

1 - Serviço de Pediatria Médica, UAG-MC, Hospital de S. João, Porto

2 - Unidade de Hematologia e Oncologia Pediátrica, UAG-MC, Hospital de S. João, Porto

3 - Unidade de Neurologia Pediátrica, UAG-MC, Hospital de S. João, Porto

Resumo

Apresenta-se o caso de uma criança de seis anos de idade com quadro de cefaleia, alteração do equilíbrio, disartria e vômitos de evolução progressiva ao longo de três semanas. A tomografia computadorizada cerebral identificou uma lesão da fossa posterior. O estudo etiológico foi direccionado para a exclusão de uma patologia neoplásica ou infecciosa/inflamatória e culminou no diagnóstico de goma sífilítica, corroborado pela identificação de *Treponema pallidum* no líquido, por técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) e pela observação de uma lesão inflamatória crónica no estudo anatomo-patológico da peça cirúrgica.

A goma sífilítica é uma forma de apresentação clínica da neurosífilis extremamente rara em idade pediátrica. Realça-se a importância de considerar o diagnóstico de neurosífilis em crianças com manifestações do foro neurológico e história prévia de sífilis congénita. A técnica de *polymerase chain reaction* mostra-se essencial no diagnóstico desta entidade clínica.

Palavras-chave: tumor da fossa posterior, sífilis, neurosífilis, goma sífilítica.

Acta Pediatr Port 2009;40(4):163-7

Syphilitic gumma – a rare neurosyphilis presentation in children

Abstract

We report the clinical case of a six year-old child, brought to the emergency department complaining of headache, balance disturbance, dysarthria and vomiting, lasting for three weeks. Cerebral computed tomography scan showed a posterior cranial fossa lesion. The etiological study was performed in order to rule out neoplastic or inflammatory/infectious disease, culminating in the final diagnosis of syphilitic gumma. The diagnosis was possible through identification of *Treponema pallidum* in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction (PCR) and the observation of an inflammatory chronic process.

Cerebral gumma is considered an extremely rare complication of neurosyphilis in children. The authors' intention is to emphasize the importance of considering the diagnosis of neurosyphilis in children with neurologic symptoms and a previous history of congenital syphilis. Polymerase chain reaction has proven to be an essential tool in establishing this difficult diagnosis.

Key words: posterior cranial fossa tumor, syphilis, neurosyphilis, syphilitic gumma

Acta Pediatr Port 2009;40(4):163-7

Introdução

A erradicação da sífilis permanece um objectivo por concretizar, no âmbito da saúde pública. Quer nos países industrializados quer naqueles em desenvolvimento, tem-se assistido ao aumento da incidência da sífilis e, conseqüentemente, da sífilis congénita que constitui uma causa importante de morbilidade e mortalidade infantil¹. Anualmente, 500.000 gestações são afectadas pela sífilis².

Presume-se que exista envolvimento do sistema nervoso central (SNC) em 60% das crianças com sífilis congénita³. A neurosífilis apresenta-se como uma grande simuladora, pelo que deve ser considerada no diagnóstico diferencial de diversas entidades neurológicas⁴. Embora a neurosífilis seja frequentemente assintomática, pode apresentar-se na forma de deterioração cognitiva progressiva, como quadro focal agudo ou quadro multifocal recorrente. O seu polimorfismo clínico, a difícil interpretação dos testes serológicos e a irregular resposta à terapêutica habitual com penicilina fazem da neurosífilis uma patologia particular. As manifestações neurológicas podem surgir em qualquer estadio da doença, mas há relação entre o tempo decorrido desde a primoinfecção e a forma de apresentação clínica da neurosífilis⁴. Entre as formas de apresentação clínica encontra-se a goma sífilítica, uma formação nodular granulomatosa composta por um infiltrado

Recebido: 30.06.2007

Aceite: 28.10.2009

Correspondência:

Maria do Céu Soares Espinheira
Serviço de Pediatria Médica. UAG da Mulher e da Criança.
Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 Porto
ceuespinheira@gmail.com

inamatório crónico e inespecífico de linfócitos e plasmócitos, com fibrose periférica. A goma sífilítica pode apresentar diversas localizações, incluindo o SNC. Poucos casos estão descritos de gomas sífilíticas na infância ⁴.

Relato de caso

Criança com 6 anos de idade, sexo feminino, fruto de uma primeira gestação de 37 semanas, gemelar, não vigiada, da qual resultou um segundo gêmeo nado-morto. O parto foi eutócico; o índice de Apgar ao primeiro e quinto minuto foi de 8/9, respectivamente. A antropometria ao nascimento era adequada à idade gestacional. No período neonatal foram diagnosticadas sífilis congénita e neurosífilis, a partir do rastreio geral do protocolo de gravidez mal vigiada, não havendo informação prévia de serologias maternas. Foi efectuado tratamento com penicilina endovenosa durante dez dias, com dose diária que se desconhece. Durante o período de seguimento houve uma adesão irregular às consultas, pelo que não foram repetidas as serologias para sífilis. Apesar da escassa vigilância médica durante os primeiros anos da infância, a evolução estaturponderal e o desenvolvimento psicomotor decorreram, de acordo com os registos disponíveis no boletim de saúde infantil, de forma adequada. No que diz respeito aos antecedentes familiares, os pais apresentavam história de sífilis não tratada, diagnosticada no decurso do nascimento desta criança, e o irmão, actualmente com 5 anos de idade, apresentava história de sífilis congénita tratada com penicilina endovenosa durante dez dias.

Três semanas antes da referência para o nosso hospital, a criança iniciou um quadro de cefaleias occipitais e temperatura subfebril e foi instituída terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico por suposta infecção das vias aéreas superiores. Apesar da terapêutica, o quadro clínico deteriorou-se com agravamento das cefaleias, associadas a disartria, disfagia e alteração do equilíbrio. Na terceira semana de evolução do quadro clínico, as cefaleias tornaram-se incapacitantes, a alteração de equilíbrio condicionou alectuamento progressivo e surgiram vómitos alimentares.

Na admissão, no serviço de urgência, a criança apresentava-se consciente, orientada, com marcha atáxica, dismetria bilateral, esbatimento papilar bilateral e nistagmo horizontal esquerdo. Apresentava escasso pêlo púbico e axilar no estadio 1 de Tanner. Sem outras alterações relevantes ao exame objectivo. O estudo analítico inicial incluiu hemograma com plaquetas, glicose, função renal, função hepática e ionograma que não revelaram alterações de relevo; a pesquisa de tóxicos na urina foi negativa. A tomografia computadorizada (TC) cerebral revelou uma massa no hemisfério cerebeloso esquerdo, irregular, com captação de contraste, acentuado edema perilesional e aparente invasão do tronco cerebral, esboçando hidrocefalia obstrutiva e herniação transtentorial, o que foi confirmado por ressonância magnética (RM) cerebral (Figura 1a). Por suspeita de processo neoplásico foi iniciada terapêutica com dexametasona e foi submetida a craniotomia com exérese parcial da lesão. A avaliação macroscópica peri-operatória e o exame extemporâneo levantaram a suspeita de granuloma.

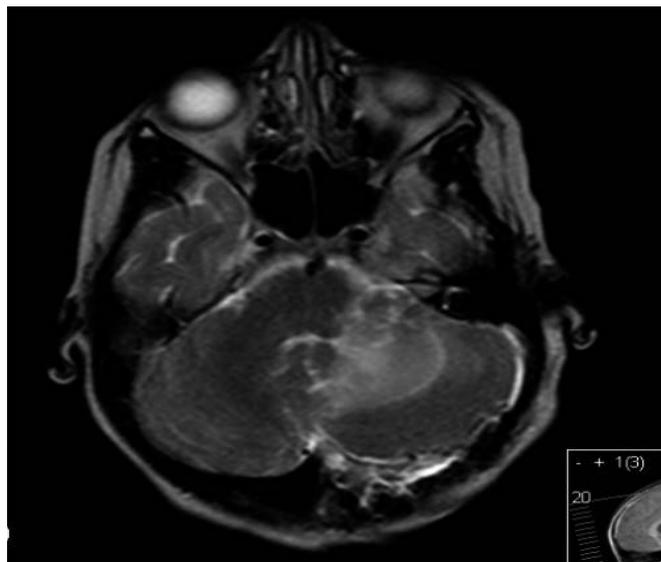


Figura 1: Ressonância Magnética (RM) cerebral no momento do diagnóstico e evolução da lesão após conclusão da terapêutica

Figura 1a - RM cerebral na admissão: lesão expansiva parassagital no hemisfério cerebeloso esquerdo, com 10x25x20mm de maiores dimensões, que reforça intensamente após contraste; marcado edema periférico com efeito de massa sobre o quarto ventrículo, pedúnculos cerebelosos e tronco cerebral;

Assim, foram consideradas como hipóteses de diagnóstico mais prováveis um processo infeccioso ou inflamatório motivado por agentes como *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Vírus da Imunodeficiência Humana*, *Vírus Citomegálico*, *Herpes simplex*, *Toxoplasma gondii*, outros parasitas ou amebas. Foram ainda consideradas como hipóteses de diagnóstico a esclerose múltipla, a histiocitose de células de Langerhans ou um linfoma do SNC.

Na pesquisa etiológica com vista à exclusão das diferentes hipóteses de diagnóstico colocadas, foram realizados os exames complementares apresentados (Quadros I e II).

Quadro I - Serologias efectuadas ao longo do internamento

Dias de internamento	D3	D8	D20
VDRL/TPHA/ FTA-abs	Negativo/negativo	Negativo/negativo	Negativo/negativo/ Negativo
HSV 1 e 2	Negativo		
CMV	IgM -, IgG -		
EBV	IgM -, IgG +		
Varicela	IgG -		
HBV/HCV	Negativo		
HIV	Negativo		
Rubéola	IgM -, IgG +		
Toxoplasmose	IgM -, IgG -		
Ag criptocócico	Negativo		

Legenda: VDRL- *Venereal Disease Research Laboratories*; TPHA- *Treponema pallidum Hemagglutination Assay*; FTA-abs- fluorescent treponemal antibody absorption test; HSV- Vírus Herpes Simplex; CMV- Vírus citomegálico; EBV- Vírus Epstein Barr; HBV- Vírus da Hepatite B; HCV- Vírus da Hepatite C; HIV- Vírus da Imunodeficiência adquirida.

Quadro II - Estudo analítico do líquido cefalo-raquidiano efectuado ao longo do internamento.

Dias de internamento	D7 (cirurgia)	D20
Citologia	110 células (72000 GR)	0 células
Glicose/Proteínas		0.69g/L / <0.10g/L
VDRL/TPHA/FTA-abs	Negativo/negativo /	Negativo/negativo/negativo
PCR Tr. Pallidum	Positivo	Positivo
PCR M. tuberculosis	Negativo	Negativo
PCR Toxoplasma gondi	Negativo	
PCR CMV	Negativo	
PCR EBV		Negativo
PCR Borrelia		Negativo
α -FP	<0.4 ng/ml	
Exame anatomo-patológico com pesquisa de blastos	Ausência células malignas Ausência de blastos	Ausência células malignas Ausência de blastos

Legenda: VDRL- Venereal Disease Research Laboratories; TPHA- *Treponema pallidum* Hemagglutination Assay; FTA-abs- fluorescent treponemal antibody absorption test; PCR- polymerase chain reaction; CMV- Vírus citomegálico; EBV- Vírus Epstein Barr; α -FP- α feto-proteína

A prova de Mantoux, o exame micobacteriológico do suco gástrico e a pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* por técnica de PCR no suco gástrico e na urina foram negativos. A hemocultura com exame micobacteriológico foi negativa. A quantificação de imunoglobulinas, α -feto proteína, fracção β da hormona gonadotrofina coriônica e enolase sérica neuronal foram normais. O exame citoquímico do líquido cefalo-raquidiano (LCR) não apresentava alterações e a pesquisa de bandas oligoclonais da IgG por focagem isoelétrica foi negativa. As telerradiografias torácica e de esqueleto não apresentavam alterações. O estudo endocrinológico realizado devido às manifestações de puberdade precoce foi normal; a telerradiografia de punho avaliou a idade óssea da criança em 8 anos e 9 meses (idade cronológica de 6 anos e 6 meses) e na ecografia abdominal era de realçar a existência de útero e ovários infantis. O exame anatomo-patológico da peça cirúrgica com estudo imunohistoquímico evidenciava uma lesão inflamatória crónica com predomínio de macrófagos e linfócitos T, proliferação vascular, áreas de fibrose e áreas de necrose no infiltrado inflamatório; ausência de células neoplásicas; a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes, fungos e *Treponema pallidum* foi negativa.

Após a cirurgia, tendo por base o exame extemporâneo e enquanto os resultados laboratoriais não estavam disponíveis, foi iniciada terapêutica com tuberculostáticos dada a hipótese de tuberculoma e, simultaneamente, com ceftriaxone e metronidazol, por se admitir a hipótese mais remota de abscesso piogénico. A partir do momento em que a pesquisa de *Treponema pallidum* no líquido por técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) foi positiva e o estudo anatomo-patológico da peça cirúrgica revelou uma lesão inflamatória crónica, o que corroborava o diagnóstico de goma sífilítica, foi iniciada terapêutica com penicilina G 250.000 U/Kg/dia, endovenosa, durante catorze dias e suspendeu-se a administração dos tuberculostáticos. Foi mantida terapêutica com dexametasona 1 mg/Kg/dia desde a cirurgia até ao vigésimo segundo dia pós-operatório, altura em que o controlo imagiológico demonstrou regressão do edema perilesional.

Houve melhoria progressiva do quadro clínico ao longo do curso de penicilina, com normalização dos sinais neurológicos descritos. A criança mantinha apenas acessos de riso inadequado que se revelaram transitórios.

A RM cerebral realizada logo após o termo do tratamento com penicilina revelava uma pequena área hipercaptante no hemisfério cerebeloso esquerdo, de dimensões muito menores que em exames prévios (Figura 1b). Foram realizados novos controlos imagiológicos com RM cerebral um e seis meses após a conclusão da terapêutica que evidenciavam sequelas de cirurgia da fossa posterior, sem alterações de sinal valorizáveis ou áreas de captação anómala do parênquima cerebeloso e cerebral e com normal morfologia das vias de circulação do líquido (Figura 1c). Após 18 meses de seguimento a criança encontra-se assintomática, sem alterações no exame neurológico e com estudo endocrinológico normal.

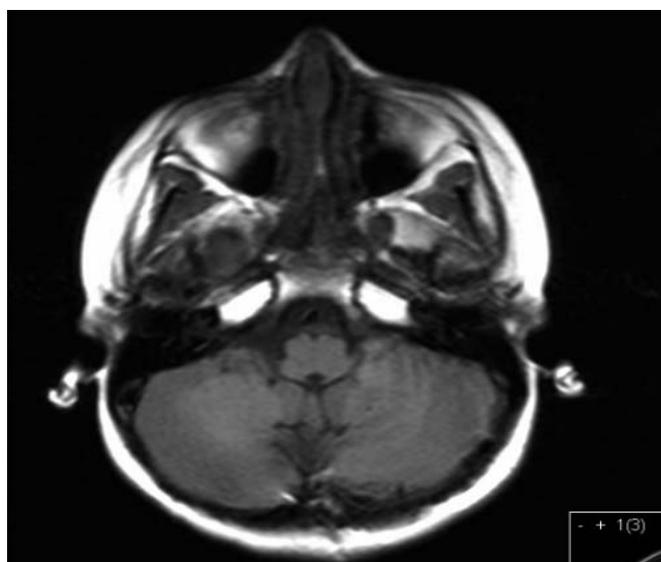


Figura 1b - RM cerebral após finalizar terapêutica com penicilina: pequena área hipercaptante no hemisfério cerebeloso esquerdo de dimensões muito reduzidas em relação aos exames prévios;

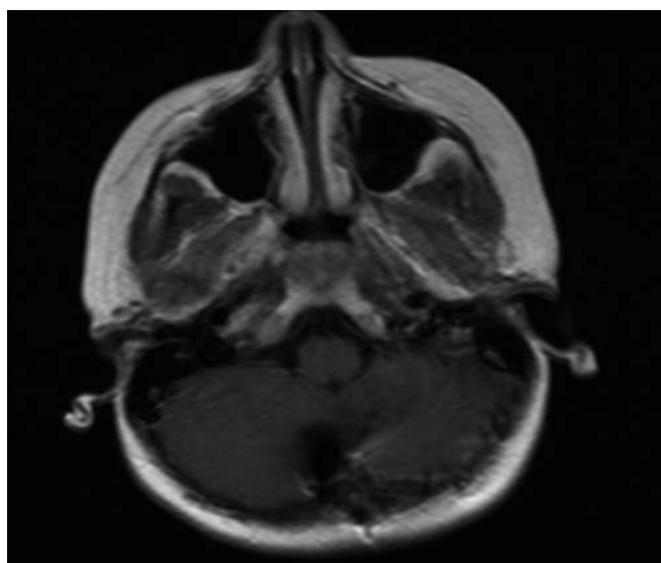


Figura 1c - RM cerebral 6 meses após finalizar terapêutica com penicilina: parênquima cerebeloso e cerebral sem alterações de sinal valorizáveis ou áreas de captação anómala.

Discussão

A neurosífilis apresenta-se como uma grande simuladora e como tal pode ser considerada no diagnóstico diferencial de diversas entidades neurológicas. A neurosífilis deve ser considerada em doentes com envolvimento neurológico em qualquer estágio da infecção por *Treponema pallidum*, mesmo naqueles com história prévia de sífilis tratada, nos que não responderam ao tratamento para a sífilis e nos doentes imunodeprimidos ⁴.

A goma sífilítica, formação nodular granulomatosa composta por um infiltrado inflamatório crónico e inespecífico de linfócitos e plasmócitos com fibrose periférica, pode surgir em qualquer estágio da sífilis e localizar-se em qualquer órgão do organismo, entre eles o SNC, pelo que assume uma forma de apresentação clínica da neurosífilis ⁴. É extremamente rara na idade pediátrica e os casos descritos envolvem normalmente a glândula pituitária ¹. Não é comum a sua localização na fossa posterior ⁵. No entanto, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer lesão cerebral que ocupa espaço se existe referência a sífilis congénita prévia, como no caso clínico apresentado.

Neste caso a apresentação clínica resulta da localização da lesão a nível do cerebelo e do efeito de massa provocado pela lesão. O riso desadequado notório no decurso da evolução clínica pode representar uma manifestação de uma síndrome da fossa posterior, caracterizada por alterações comportamentais na dependência de lesões ou intervenções cirúrgicas nesta localização ¹². A presença de alguns sinais de desenvolvimento pubertário precoce justificou a consideração de uma lesão da hipófise como hipótese de diagnóstico e a realização do estudo endocrinológico, da radiografia de punho e da ecografia abdominal.

Uma vez que se trata de uma formação nodular granulomatosa, é de realçar a importância para o diagnóstico dos estudos de imagem e do estudo anátomo-patológico da lesão. Os estudos imagiológicos não são patognomónicos mas ajudam a caracterizar a lesão e a excluir outras entidades neurológicas que cursem com um quadro clínico semelhante ^{5,6}. São ainda de considerar como auxiliares para o diagnóstico a presença de pleocitose linfocitária, proteinorráquia, VDRL, TPHA e FTAabs compatíveis com neurosífilis e a pesquisa de ADN por técnica de PCR positiva no LCR ^{5,7}.

Macroscopicamente, a goma sífilítica apresenta-se habitualmente como uma massa bem delimitada e de dimensões muito variáveis, desde milímetros até alguns centímetros ⁴. No caso clínico apresentado, os estudos de imagem mostraram uma lesão de contornos irregulares com acentuado edema perilesional e compressão de estruturas adjacentes.

O estudo anatomo-patológico da peça cirúrgica foi compatível com o diagnóstico de goma sífilítica ao mostrar uma lesão inflamatória crónica constituída predominantemente por macrófagos e linfócitos T, com proliferação vascular, áreas de fibrose e necrose no infiltrado inflamatório. Na goma sífilítica, para além de linfócitos, pode ainda ser evidente a infiltração por plasmócitos ⁵. Em contraste com a goma sífilítica observada na sífilis terciária do adulto, a goma sífilítica associada à sífilis congénita caracteriza-se por áreas mais extensas de supuração e necrose e apresenta maior número de espiro-

quetas ¹. No caso clínico apresentado, a pesquisa negativa de *Treponema pallidum* poderá ser justificada pela reduzida dimensão da peça cirúrgica enviada para estudo.

Tem sido sugerido que o SNC representa um local de sequestro, onde o *Treponema pallidum* pode permanecer por longos períodos, mesmo em doentes com aparente tratamento adequado para neurosífilis ¹. Os testes serológicos não são adequados para exclusão deste diagnóstico e a sensibilidade dos testes não treponémicos diminui consideravelmente na sífilis tardia ^{3,5}. O VDRL sérico pode ser negativo em cerca de 51% dos doentes com neurosífilis ⁵; no LCR, o VDRL tem especificidade próxima de 100% mas sensibilidade muito baixa, 40%-60%, pelo que a sua negatividade não exclui o diagnóstico de neurosífilis. Os testes treponémicos têm maior sensibilidade, mas um teste negativo também não exclui o diagnóstico ^{3,5,7}. A pesquisa de *Treponema pallidum* por técnica de PCR mostra-se útil na medida em que permite detectar o agente infeccioso em pequenas amostras biológicas, sem levantar o problema dos falsos positivos ⁸. Tal como na criança apresentada, há descrição de casos clínicos de goma sífilítica em que as serologias foram persistentemente negativas e o diagnóstico foi apoiado pela pesquisa do treponema pela técnica de PCR ^{5,9}. No caso clínico apresentado a pesquisa por técnica de PCR foi positiva em duas amostras de LCR distintas, uma das quais obtida no momento cirúrgico e a outra obtida por punção lombar ao 4º dia de tratamento com penicilina.

Pela raridade desta entidade clínica, sobretudo na idade pediátrica, não existem certezas quanto ao esquema terapêutico mais eficaz, pelo que o tratamento realizado foi aquele preconizado para a neurosífilis em geral: Penicilina G cristalina, 200.000-300.000 U/Kg/dia por via endovenosa, de 6 em 6 horas, durante catorze dias ^{5,10}. No período neonatal esta criança foi submetida a um esquema terapêutico de penicilina G cristalina, em dose aparentemente adequada, limitado a dez dias. Foi administrada dexametasona devido ao acentuado edema perilesional, com compressão de estruturas vitais. De realçar que pode ocorrer resolução completa da goma sífilítica apenas com corticoterapia, o que pode impedir a identificação da verdadeira natureza da lesão quando o diagnóstico de sífilis não é conhecido ¹¹.

Uma vez que se trata de uma patologia em que as recidivas são frequentes, é primordial o acompanhamento ambulatorio do doente ⁴. Sempre que há suspeita de goma sífilítica, o doente deve ser tratado presuntivamente e o seu seguimento deve ser baseado em controlos imagiológicos seriados, tal como está a ser realizado com a criança apresentada.

O diagnóstico de goma sífilítica foi neste caso corroborado pela história prévia de sífilis congénita, pelos achados do estudo imagiológico, pelo estudo anatomo-patológico da peça cirúrgica, pela pesquisa de ADN treponémico por PCR e pela resposta favorável à terapêutica com penicilina.

Referências

1. Benzick A, Wirthwein D, Weinberg A, Wendel G, Alsaadi R, Leos K et al. Pituitary gland gumma in congenital syphilis after failed maternal treatment: a case report. *Pediatrics* 1999; 104: 1-4.

2. Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 245-57.
3. Michelow IC, Wendel GD, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1792-8.
4. Sendin MA, Fleta JL, Santana MA, Peris R. Neurosífilis: formas de presentación y manejo clínico. *Rev Neurol* 2002; 35: 380-6.
5. Currie J, Coppeto J, Lessell S. Chronic syphilitic meningitis resulting in superior orbital fissure syndrome and posterior fossa gumma. *J Clin Neuroophthalmol* 1988; 8: 145-55.
6. Agrons GA, Han SS, Husson MA, Simeone F. MR imaging of cerebral gumma. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 80-1.
7. Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, Dougherty K, Wood B. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. *Neurology* 2004; 63:85-8.
8. Villanueva AV, Podzorski RP, Reyes MP. Effects of various handling and storage conditions on stability of *treponema pallidum* DNA in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2117-9.
9. Harowitz H, Valsamis M, Wicher V, Abbruscato F, Larsen S, Wormser G et al. Cerebral syphilitic gumma confirmed by the polymerase chain reaction in a man with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1994; 331: 1488-91.
10. Sung L, MacDonald NE. Syphilis: A pediatric perspective. *Pediatr Rev* 1998; 19: 17-22.
11. Morello A, Pappalardo S, Leonardo S, Crescenzo L, Virga G. Efficacy of corticosteroid therapy on cerebral gummas: risks and implications. *J Neurosurg Sci* 1999; 43: 53-7.
12. Turkel S, Chen L, Nelson M, Hyder D, Gilles F, Woodall L et al. Case series: acute mood symptoms associated with posterior fossa lesions in children. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 443-5.