



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REPORTE DE CASO

Hepatitis anictérica como manifestación de sífilis congénita

Yolanda Cifuentes C.^{a,*} y Cristian Vallejo R.^b

^a Especialista en neonatología, Profesor Titular, División de Neonatología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Instituto Materno Infantil - Hospital La Victoria, Bogotá, Colombia

^b MD, Residente de Pediatría, División de Neonatología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Instituto Materno Infantil - Hospital La Victoria, Bogotá, Colombia

Recibido el 25 abril 2013; aceptado el 4 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Sífilis congénita;
Hepatitis;
Hiperbilirrubinemia
conjugada

Resumen La sífilis congénita es un problema de salud pública mundial, la mayoría de los neonatos infectados no presenta manifestaciones clínicas de la enfermedad y la determinación de Ig M específica utilizada para el diagnóstico es de bajo rendimiento, por lo que el diagnóstico en el recién nacido depende del diagnóstico de sífilis en la gestante.

Presentamos la historia clínica de una recién nacida, hija de una madre con sífilis gestacional inadecuadamente tratada. Durante su hospitalización se evidenció compromiso hepático con aumento de la aspartato amino transferasa e hiperbilirrubinemia con aumento de la fracción conjugada. Se descartó compromiso de SNC. Los cultivos para gérmenes comunes de sangre y orina fueron negativos.

Las determinaciones de Ig M para CMV, rubeola, *toxoplasma*, Herpes I y II fueron negativas. Las ecografías transfontanelar, cardíaca, renal y de vías urinarias y hepatobiliar fueron normales. Durante la hospitalización, a los 9 días de vida presentó un episodio de infección bacteriana asociada.

Recibió tratamiento con penicilina cristalina durante 14 días con normalización de los niveles de bilirrubina y de aspartato aminotransferasa. El seguimiento clínico y serológico a los 3 meses de edad mostró patrón de crecimiento y desarrollo normal y VDRL no reactiva.

© 2013 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mycifuentesd@unal.edu.co (Y. Cifuentes C.)

KEYWORDS:

Syphilis, Congenital;
Hepatitis;
Hyperbilirubinemia
conjugated

Anicteric Hepatitis as Congenital Syphilis Manifestation

Abstract Congenital syphilis is a global public health problem. The majority of infected children have no clinical manifestations of the disease and the specific IgM determination in newborns has low diagnostic performance. The diagnosis depends mostly of the diagnosis in mothers before birth. We report a newborn that was inadequately treated prenatally. At birth, the liver involvement was detected, with increase in aspartate amino transferase and of conjugated fractions of bilirubin. CNS involvement was ruled out and cultures of blood and urine were negative for bacteria. Determinations for IgM of CMV, rubella, toxoplasmosis and herpes I and II, were negative. Transfontanellar, heart, kidney, urinary tract and hepatobiliary ultrasound examinations were normal. Crystalline penicillin treatment for 14 days was undertaken, obtaining normal levels of bilirubin and aspartate aminotransferase at the end of treatment. The clinical and serological follow-up after 3 months showed a normal growth and development pattern with non-reactive VDRL tests.

© 2013 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved

Introducción

La sífilis congénita sigue siendo un problema de salud pública mundial a pesar de la disponibilidad de tratamiento con penicilina desde 1943, siendo la sífilis materna una de las causas de mortalidad fetal, en los países en desarrollo¹.

La OMS estima que el 46% de las gestaciones afectadas por sífilis termina en aborto o muerte perinatal, 27% termina en neonato pretérmino o con bajo peso al nacer y solo el 27% en neonatos nace con estigmas de sífilis congénita²; el hallazgo de estos puede estar condicionado por la búsqueda que se haga en los recién nacidos³.

La mayoría de los recién nacidos con sífilis congénita es asintomática⁴; sin embargo, el espectro de las manifestaciones de sífilis congénita que pueden estar presentes al nacimiento o aparecer en los primeros meses de vida es amplio: hematológicas, mucocutáneas, viscerales, óseas y del sistema nervioso central⁵. En los recién nacidos con sífilis congénita sintomática el compromiso hepático, presente hasta en el 70% de los casos, ha sido informado desde varias décadas⁶.

En Colombia, en los últimos años se ha presentado un aumento de la frecuencia de la sífilis congénita: 1.420 casos en el año 2006, 1.417 casos en el 2007, 1.252 casos en el 2008, 2.020 casos en el 2009 y 2.117 casos en el 2010, no obstante que la Resolución 412 establece como una de las estrategias para prevenir la sífilis congénita la búsqueda de la enfermedad en todas las gestantes, durante el control prenatal y en el momento del parto.

En el Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria, que atiende gestantes y recién nacidos provenientes de las clases económica y socialmente menos favorecidas, la sífilis congénita es una patología de frecuente diagnóstico: 1 caso por 57 nacimientos³.

Las definiciones de caso de sífilis congénita y tratamiento inadecuado a la gestante utilizadas son las contenidas en la Guía de Atención de la Sífilis Congénita, que hace parte de la Resolución 412 DE 2000⁴ y del Protocolo de Sífilis Congénita y Gestacional modificadas⁵.

Tratamiento inadecuado

Cualquier terapia materna con antibiótico diferente a la penicilina y/o terapia administrada a la madre con menos de 30 días de anterioridad a la terminación de la gestación y/o ausencia de descenso de los títulos de VDRL en el parto comparados con los títulos previos al tratamiento y/o ausencia de tratamiento para el (los) contacto(s).

Caso de sífilis congénita

Es el recién nacido, mortinato o aborto, de madre con sífilis gestacional con tratamiento inadecuado o sin tratamiento o recién nacido con VDRL 4 veces el título materno o con hallazgos clínicos compatibles con sífilis o con aumento de las proteínas y/o de las células en el LCR (sin otra causa) y/o VDRL + en LCR.

El objetivo de presentar este caso es enfatizar la importancia de la búsqueda del compromiso de órganos y sistemas en los recién nacidos que cumplen los criterios de caso de sífilis congénita, en particular el compromiso hepático que es frecuente y evidenciable mediante laboratorio, posibilitando así el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

Presentación del caso

Hija de una madre de 19 años, A+, primera gestación, con asistencia a control prenatal; hacia la semana 22 de gestación nota lesión en los genitales externos de ella y de su pareja. A la semana 24 de gestación asiste a consulta donde le solicitan VDRL resultando reactiva 1:16 diluciones. Se ordenan tres dosis de penicilina benzatínica, 9 días antes del parto recibe la última dosis de penicilina benzatínica. En el parto VDRL materno 1:8, prueba treponémica +.

Parto institucional, vaginal, recién nacido femenino 40 semanas de edad gestacional, peso 2.675 g (> 10), talla 48 cm (25), perímetro cefálico 32 cm (> 10), adaptación neo-

natal inmediata espontánea. Examen físico: piel apergamada, sin hepatomegalia ni esplenomegalia. Con diagnóstico de sífilis congénita se hospitaliza, se inicia tratamiento con penicilina cristalina (PNC) 100.000 U × kg y se solicitan laboratorios.

El cuadro hemático muestra: hemoglobina 20,11 g, hematocrito 59%, leucocitos $23.900 \times \text{mm}^3$, PMN 71%, linfocitos 26%, mielocitos 1%, monocitos 1%, eosinófilos 1%, plaquetas $324.000 \times \text{mm}^3$, VSG 1 mm/h. VDRL en sangre 1:8 diluciones, glicemia 62 mg%, calcio 10 mg%, aspartato amino transferasa (AST) 82,8 UI/l (VR 2-26 UI/l), alanino amino transferasa (ALT) 18,4 UI/L (VR 3-50 UI/l), PCR < 3, Na 140 mEq/l, K 5,5 mEq/l, bilirrubina total 4,55 mg/dl, bilirrubina directa 1,23 mg/dl (27%), bilirrubina indirecta 3,32 mg/dl.

La radiografía de huesos largos es normal; no se encuentran alteraciones en la valoración por oftalmología.

A las 72 horas de haber iniciado tratamiento con PNC se realiza punción lumbar, LCR: proteínas 50 mg%, glucosa 49 mg%, leucocitos 1, VDRL no reactiva. El parcial de orina muestra pH 5, densidad 1.015, proteínas 25 mg.

Los cultivos de sangre y orina son negativos. Las determinaciones de Ig G e Ig M para toxoplasma son negativas.

A los 4 días de vida la paciente presenta discreto edema en el dorso de los pies, se solicita perfil hepático: AST 45,5 UI/L, ALT 18 UI/L, bilirrubina total 2,9 mg/dl, bilirrubina directa 1,64 mg/dl (56%), bilirrubina indirecta 1,26 mg/dl, PT 11 segundos, PTT 35,8 segundos, proteínas totales 5,1 g%, albúmina 2,4 g%, PCR 17.

Las ecografías transfontanelar, renal y de vías urinarias y la hepatobiliar son normales. La determinación de Ig M para CMV, rubeola, herpes I y II son negativas.

Al 9.º día de vida presenta celulitis periumbilical, se inicia piperacilina tazobactam; los laboratorios muestran PCR 36, hemocultivo negativo, urocultivo *E. coli*.

Se realiza ecocardiograma que es normal.

Los controles de laboratorio a los 16 días de vida muestran: hemoglobina 12,54 g, hematocrito 35,9%, leucocitos $14.180 \times \text{mm}^3$, PMN 38%, linfocitos 55%, eosinófilos 1%, monocitos 6%, plaquetas $670.000 \times \text{mm}^3$, AST 41,4 UI/l, ALT 17 UI/l, bilirrubina total 0,90 mg/dl, bilirrubina directa 0,26 mg/dl, bilirrubina indirecta 0,64 mg/dl, PCR 7,9, proteínas 5,3 g%, albúmina 2,5 g%.

Se completan 14 días de tratamiento con PNC y 7 días con piperacilina tazobactam. Urocultivo posterior a los 7 días de tratamiento es negativo. Se da salida con peso de 2.720 g.

El seguimiento se hace a los 3 meses: peso 5.600 g (< 50), talla 59 cm (< 50), PC 38,5 cm (< 50). Recibe leche materna exclusivamente. VDRL en sangre no reactiva, AST y ALT normales. Patrón de crecimiento y desarrollo dentro de la normalidad.

Discusión

Se ha observado un resurgimiento de los casos de sífilis congénita a nivel mundial, favorecido por el incremento en el uso de drogas psicoactivas, la práctica de sexo por drogas y el aumento de los casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia; también cuenta que el registro de la enfermedad ha mejorado.

Si la infección en la gestante no se trata, la transmisión transplacentaria del *Treponema pallidum* puede ocurrir en cualquier momento de la gestación y durante los 4 años siguientes con una probabilidad del 70%².

El diagnóstico de sífilis congénita se hace con base en el diagnóstico de la sífilis en la madre y la verificación del tratamiento de esta, pues el rendimiento de la determinación en los recién nacidos de Ig M específica para *Treponema pallidum*, que es el marcador de infección intrauterina, es muy pobre⁷.

La patogénesis de la entidad no está del todo dilucidada. Como la transmisión se hace por vía hematogena, cualquier órgano puede resultar comprometido; sin embargo, el hígado es el órgano comprometido de manera más frecuente^{6,8}; el estudio sobre sífilis fetal de Hollier et al. muestra que el 94% de los fetos tenía niveles anormales de gama glutamil transpeptidasa que evidenciaban el compromiso hepático⁹.

Esta situación estaría acorde con el caso de compromiso hepático que presentamos, demostrado por el aumento de la AST y aumento de la fracción conjugada de la bilirrubina, puesto que para considerar una hiperbilirrubinemia directa patológica la cifra de bilirrubina conjugada debe corresponder a más del 20% del total de la bilirrubina o ser mayor a 2 mg/dl¹⁰. La disminución en los niveles de proteínas y albúmina en sangre también podrían corresponder a disfunción hepática.

En nuestra paciente, la ausencia de ictericia al examen clínico se debe a que los niveles de bilirrubina total son menores a 5 mg/dl; para encontrar ictericia en el examen clínico los niveles deben ser superiores a 5-7 mg/dl.

Se propuso que el uso de la penicilina propicia el desarrollo de hepatitis que sería secundaria a la reacción tóxica de los productos de la lisis de los treponemas^{6,10}; sin embargo, el estudio de Venter en 1991 no pudo demostrar relación entre la administración de penicilina y el deterioro hepático y/o la presencia de complejos inmunes circulantes⁸; en nuestro paciente la AST y las bilirrubinas fueron tomadas antes de iniciar el tratamiento con PNC y, por el contrario, con el tratamiento las cifras de bilirrubinas y de AST disminuyeron.

El compromiso de varios órganos o sistemas, en los neonatos sintomáticos, ensombrecen el pronóstico, más aún cuando se complican con la presencia de prematuridad cuando el diagnóstico se retrasa¹¹⁻¹³.

Creemos que los factores que contribuyeron a la evolución favorable en nuestra paciente fueron: el diagnóstico temprano de sífilis congénita con un único compromiso, el hepático y la administración de penicilina benzatínica a la madre durante la gestación; en el estudio de casos de sífilis congénita en nuestra institución, se encontró que la administración de penicilina a la gestante, aun cuando no se cumplieran los criterios de tratamiento adecuado, disminuye el riesgo de mortalidad y la presencia de neonatos sintomáticos³.

Conclusiones

Ante la dificultad en el diagnóstico de los recién nacidos infectados por el pobre rendimiento de la determinación de Ig M específica para *Treponema pallidum*, la búsqueda sistemática del compromiso de órganos mejora la calidad del

diagnóstico de los casos. La investigación del compromiso de órganos, específicamente compromiso hepático, en los recién nacidos que cumplen los criterios para ser considerados casos de sífilis congénita, debe hacerse a través de la determinación de alteración en estudios paraclínicos específicos y no solamente a través de los hallazgos del examen clínico.

Bibliografía

1. Di Mario S, Say L, Lincetto O. Risk factors for stillbirth in developing countries: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2007;34(7 Suppl):S11-21.
2. Finelli L, Berman SM, Koumans EH, Levine WC. Congenital syphilis. *Bull World Health Organ.* 1998;76(Suppl 2):126-8.
3. Cifuentes Y, Ojeda C. Sífilis congénita en el Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria durante el año 2008. En publicación.
4. Resolución 412 DE 2000. Ministerio de la Protección Social Colombia [consultado May 2012]. Disponible en: www.saludcolombia.com/actual/htmlnormas/ntsifili.htm
5. Protocolo de Sífilis Congénita y Gestacional. Ministerio de la Protección Social - Instituto Nacional de Salud. Versión actualizada 2007 [consultado May 2012]. Disponible en: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/sifilis/ins.pdf>
6. Long WA, Ulshen MH, Lawson EE. Clinical manifestations of congenital syphilitic hepatitis: implications for pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;4:551-5.
7. Rawtron SA, Mehta S, Bromberg K. Evaluation of a *Treponema pallidum*-specific IgM enzyme immunoassay and *Treponema pallidum* western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *Sex Transm Dis.* 2004;31:123-6.
8. Venter A, Pettifor JM, Duursma J, Pudifin D, Smyth A, Becker P. Liver function in early congenital syphilis: Does penicillin cause a deterioration? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:310-4.
9. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD Jr. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol.* 2001;97:947-53.
10. Anand NK, Chellani HK, Wadhawa A, Prasanna SB, Mohan M. Congenital syphilitic hepatitis. *Indian Pediatr.* 1991;28:157-9.
11. Nolt D, Saad R, Kouatli A, Moritz ML, Menon RK, Michaels MG. Survival with hypopituitarism from congenital syphilis. *Pediatrics* 2002;109:e63.
12. Greenall J, Kumar N, Abdelmagid E. Early congenital syphilis in a premature baby. *Eur J Pediatr.* 2011;170:667-9.
13. Dalgleish S, Premji S, Young S, Kamaluddeen M. Case report of an SGA infant with jaundice, direct hyperbilirubinemia, hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, and a negative VDRL. *Adv Neonatal Care.* 2004;4:79-91.