

Utilidad de la inmunohistoquímica con anticuerpos antitreponema en el diagnóstico de la sífilis

Usefulness of Immunohistochemical Staining With Antitreponemal Antibodies in the Diagnosis of Syphilis

Sr. Director:

La sífilis es una infección de transmisión sexual (ITS) causada por la espiroqueta *Treponema pallidum subs. pallidum*. En los últimos años se ha producido un resurgir de la sífilis. Esto se debe principalmente al aumento de los casos diagnosticados en hombres que tienen sexo con otros hombres (HsH)¹. Su contagio se asocia al uso inconstante del preservativo y al elevado número de parejas sexuales en los meses anteriores al diagnóstico².

En España la incidencia de sífilis se ha triplicado desde comienzos del presente siglo, pasando de una incidencia de 1,96 a 5,70/100.000 habitantes en el periodo 1998-2008^{1,3}.

Aun contando con tratamiento eficaz, la enfermedad sigue suponiendo un importante problema de salud pública con gran coste económico asociado^{2,3}. El diagnóstico correcto de la entidad es crucial para iniciar cuanto antes la terapia antibiótica, evitar nuevos contagios y la progresión de la enfermedad con sus conocidas secuelas⁴, por lo que prevalece la necesidad de técnicas más efectivas para el diagnóstico.

Clásicamente el diagnóstico de sífilis se ha basado en la combinación de las manifestaciones clínicas, los estudios serológicos y la detección directa del microorganismo por microscopio de campo oscuro y técnicas de impregnación argéntica^{1,5,6}. El diagnóstico de certeza solo lo confiere la detección del microorganismo en los tejidos infectados⁷.

Estos métodos de diagnóstico pueden originar numerosas situaciones confusas para el clínico. Por un lado, la realización de la historia clínica de un paciente con una ITS puede ser difícil debido a la vergüenza o la culpa⁴. Además,

conocido por todos es la gran variedad de manifestaciones clínicas a las que puede dar lugar la sífilis, originándole el apelativo de «gran simuladora». Así puede presentarse con una clínica muy atípica que puede confundirse con otras úlceras genitales o diferentes tipos de rash^{4-6,8}. Su diagnóstico clínico va a depender, por tanto, de la experiencia del médico y de la presencia de lesiones⁵.

Respecto a la serología esta se ha convertido en el diagnóstico indirecto más frecuente y se basa en una combinación de test no treponémicos (VDRL y RPR) y test treponémicos (FTA-ABS y TPPA), de utilidad demostrada para el diagnóstico y seguimiento de pacientes tras el inicio del tratamiento, aunque numerosas infecciones agudas y crónicas pueden dar resultados falsos positivos en los test no treponémicos. Asimismo, los test treponémicos son altamente específicos y sensibles (cerca del 100%) en casos de sífilis secundaria, aunque su sensibilidad y/o especificidad decaen en fases tempranas de la infección, sífilis congénita y terciaria, neurosífilis y coinfección con VIH, VHC y otros estados de inmunodepresión^{1,5,6,9}. Debe señalarse al respecto la cada vez más frecuente asociación sífilis-VIH, con las consiguientes confusiones en los resultados serológicos que pueden producirse y la aparición de un curso clínico que puede resultar bastante atípico⁵.

Para la detección directa del *T. pallidum* el microscopio de campo oscuro es sensible pero no específico, y además requiere personal entrenado. Las técnicas de impregnación argéntica presentan baja sensibilidad (entre el 33-71%, según autores) y baja especificidad, presentando numerosos artefactos de campo y careciendo de especificidad para distinguir espiroquetas no treponémicas contaminantes (por ejemplo, en la mucosa oral)^{5,6,9}.

Recientemente hay numerosas evidencias publicadas en la literatura a favor del papel de la biopsia con inmunohistoquímica (IHQ) usando anticuerpos anti-treponema (AcAT) para el diagnóstico de la entidad. Un solo artículo publicado en la literatura compara las técnicas de IHQ con las técnicas de impregnación argéntica, concluyendo mejores tasas de sensibilidad para la IHQ⁸. Esta última, en la mayo-

Tabla 1 Características clínicas y serológicas de los 5 casos clínicos

Casos clínicos	Sexo	Edad	Clínica	VIH	ELISA	RPR	TPHA	Particularidades del caso	IHQ
Caso 1	v	42	Úlcera genital dolorosa. Adenopatías -	+	+	1/4	-	TPHA -	+
Caso 2	v	54	Dos úlceras genitales indoloras. Adenopatías -	-	-	NR	NR	ELISA - con clínica típica	+
Caso 3	v	37	Placas con centro deprimido y úlceras múltiples en pubis no dolorosas	-	-	NR	NR	ELISA - con clínica típica	+
Caso 4	v	47	Exantema macular tenue sin afectación palmoplantar	-	+	1/64	1/2.560	Clínica atípica	+
Caso 5	M	55	Lesiones papilomatosas blanquecinas en el borde lateral de la lengua	-	NR	1/128	1/2.560	Clínica atípica	+

IHQ: inmunohistoquímica; M: mujer; NR: no realizado; v: varón.



Figura 1 Caso 5. Lesiones papilomatosas blanquecinas en el borde lateral de la lengua.

ría de las ocasiones, supera el 90%, aunque hay estudios publicados con sensibilidades más bajas (71%)¹⁰. Las mejores tasas de sensibilidad y especificidad se dan en sífilis primaria y secundaria precoz (donde las espiroquetas son encontradas en gran cantidad). Sin embargo, estas decaen en fases más tardías por la reducción en el número de microorganismos en las lesiones⁵. La IHQ permite distinguir una lesión de sífilis de otras lesiones no relacionadas y que podrían verse en pacientes que presentan un verdadero positivo o un falso positivo en la serología para *T. pallidum* y posibilita localizar las espiroquetas en la piel, aunque es posible reactividad cruzada con *Borrelia* spp.⁴. Además, es una técnica relativamente rápida y no especialmente costosa con resultados disponibles en unas 48 h.

A continuación se presentan 5 casos clínicos (tabla 1) de pacientes atendidos en nuestra consulta monográfica de ITS en el periodo comprendido entre enero 2009 y enero 2012 con diagnóstico final de sífilis, donde la IHQ resultó crucial en el diagnóstico de certeza de la entidad. Estos casos seleccionados representan ejemplos habituales en la práctica diaria, que bien por sus manifestaciones clínicas y/o serología dudosa, o incluso negativa, suponen un reto diagnóstico. Así, el caso número 1 fue un paciente positivo para el VIH con test treponémico negativo y lesión sugestiva de chancro sífilítico sin adenopatías palpables. Cabe la posibilidad de encontrarnos con un periodo ventana o un falso negativo influido por la coinfección por el VIH. En el caso número 2, con ELISA negativo y lesión sugestiva de chancro sífilítico, nos encontramos probablemente ante un periodo ventana. De igual modo, el caso número 3, con lesiones sugerentes de sífilis secundaria y ELISA negativo, probablemente se deba a un raro caso de falso negativo de dicha técnica. Nuestro caso 4 presentaba una clínica poco frecuente con *rash* macular tenue sin afectación palmoplantar Y, finalmente, el caso número 5 (figs. 1 y 2) es un ejemplo de clínica atípica de localización extragenital.

La IHQ, por tanto, supone una mejora en la sensibilidad y especificidad respecto a las técnicas clásicas de detección de *T. pallidum*^{3-6,8-10}, y aunque dicha técnica no es un método diagnóstico muy extendido y de ningún modo defendemos su uso rutinario, con estos 5 casos clínicos destacamos su utilidad, sobre todo en los casos de pacientes infectados por el VIH o inmunodeprimidos en general, con sífilis

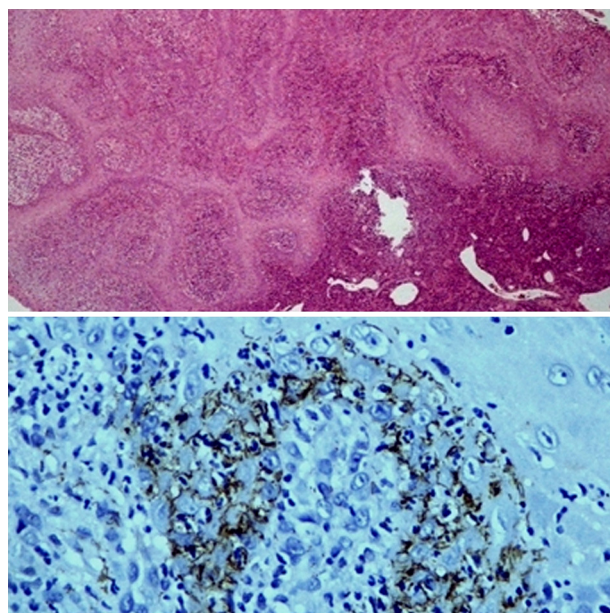


Figura 2 Biopsia de la lesión anterior. Imagen superior (tinción hematoxilina-eosina $\times 50$) donde se aprecia un intenso infiltrado inflamatorio con predominio de células plasmáticas. En la parte inferior la misma biopsia con IHQ ($\times 400$) donde se observa la infiltración de treponemas que aparecen como estructuras arrosariadas marronáceas.

secundaria con serología negativa y/o dudosa, casos con clínica atípica (incluyendo casos de localización extragenital) y en fases iniciales de la enfermedad.

Bibliografía

1. Fuente MJ. El resurgir de la sífilis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:817-9.
2. Repiso B, Frieyro M, Rivas-Ruiz F, de Troya M. Uso del preservativo y número de parejas sexuales en hombres que tienen sexo con hombres con sífilis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:847-52.
3. Perna C, Cuevas J, Hardisson D, García Fernández E, Beato MJ, Contreras F. Valoración anatomopatológica e inmunohistoquímica frente a *Treponema pallidum* en 42 biopsias con sospecha clinicopatológica de sífilis. *Rev Esp Patol.* 2011;44:145-50.
4. Quatresooz P, Piérard GE. Skin Homing of *Treponema pallidum* in early syphilis, an immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17:47-50.
5. Müller H, Eisendle K, Bräuninger W, Kutzner H, Cerroni L, Zelger B. Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of *Treponema pallidum* in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol.* 2011;165:50-60.
6. Hoang MP, High WA, Molberg KH. Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol.* 2004;31:595-9.
7. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR.* 2010;59:26-40. [consultado 1 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/STD-Treatment-2010-RR5912.pdf>
8. Phelps RG, Knispel J, Schuman Tu E, Cernainu G, Saruk M. Immunoperoxidase technique for detecting spirochetes in tissue

sections: comparison with other methods. *Int J Dermatol.* 2000;39:609-13.

9. Buffet M, Grange P, Gerhardt P, Carlotti A, Calvez V, Bianchi A, et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2345-50.
10. Martín-Ezquerro G, Fernández-Casado A, Barco D, Jucglà A, Juanpere-Rodero N, Manresa JM, et al. *Treponema pallidum* distribution patterns in mucocutaneous lesions of primary and secondary syphilis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Human Pathol.* 2009;40:624-30.

C. Hernández^{a,*}, R. Fúnez^b, B. Repiso^a y M. Frieyro^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

^b Servicios de Anatomía Patológica, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: chernandez@aedv.es (C. Hernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.12.011>

Buenos resultados tras tratamiento con láser CO₂ de leiomioma en el pezón

Successful Treatment of Leiomyoma of the Nipple With Carbon Dioxide Laser

Sr. Director:

Los leiomiomas genitales son el tipo menos frecuente de leiomiomas, siendo los localizados en el pezón y/o la areola extremadamente raros¹⁻⁴. Hasta la fecha su tratamiento con láser CO₂ no ha sido descrito en la literatura.

Presentamos el caso de una mujer de 33 años, sin antecedentes médicos de interés, que consultó por presentar una lesión cutánea localizada en el pezón izquierdo que había permanecido estable desde su aparición en la adolescencia. En la anamnesis la paciente refería leve dolor a la palpación y una importante repercusión estética, motivo por el cual solicitaba tratamiento. A la exploración se apreciaba una elongación del pezón izquierdo secundaria a la presencia de una lesión nodular, bien delimitada, de consistencia firme, del mismo color que el pezón, de aproximadamente 15 mm de diámetro y sin signos de retracción del pezón (fig. 1). El resto de la mama, así como la contralateral, no mostraron hallazgos significativos.

Se realizó una biopsia de la lesión cuyo estudio histopatológico mostró una epidermis hiperqueratósica con

un incremento de la pigmentación de la capa basal. En la dermis destacaba la presencia de una tumoración dérmica mal delimitada, no encapsulada, formada por múltiples haces de músculo liso formados por células de núcleos ovoides y citoplasmas eosinófilos entrelazados entre sí (fig. 2 A). No se apreciaban células atípicas ni mitosis. La tinción para la actina del músculo liso fue positiva (fig. 2 B). Ante estos hallazgos clinicopatológicos se estableció el diagnóstico de leiomioma genital. Bajo anestesia local con mepivacaína al 2% se eliminó la lesión remanente con láser CO₂ Sharplan®, en modo desfocalizado con una irradiancia de 55 W/cm² y spot 3 mm. Se trató la lesión en una sesión realizando de 5 a 8 pases, eliminando entre cada pase el tejido coagulado, hasta la destrucción macroscópica de la lesión. Tras una sesión de tratamiento gran parte de la lesión fue eliminada con muy buenos resultados estéticos y funcionales, sin recurrencias a los 20 meses del tratamiento (fig. 3).

Los leiomiomas cutáneos son neoplasias benignas poco frecuentes. Se clasifican en 3 grupos en función de las fibras musculares a partir de las cuales se originan: el piloleiomioma, originado de las fibras musculares lisas del músculo erector del folículo piloso; el angioleiomioma, originado a partir de la lámina media de los vasos sanguíneos; y el leiomioma dárctico o genital, que se origina de la musculatura lisa del escroto, la vulva, el pezón o la areola mamaria. Los leiomiomas genitales son el tipo menos frecuente, siendo los localizados en el pezón y/o la areola extremadamente raros¹⁻⁴. Los leiomiomas del pezón y la areola, descritos por primera vez en 1854 por Virchow, se presentan como lesiones nodulares solitarias, de pequeño tamaño, recubiertas de piel normal que excepcionalmente pueden causar retracción del pezón o extenderse hasta el tejido mamario subyacente⁴. Generalmente, las lesiones suelen ser asintomáticas, aunque en raras ocasiones pueden producir dolor de forma espontánea o ante determinados estímulos como el frío, la presión o el estrés emocional.

Histológicamente se caracterizan por ser tumores dérmicos no encapsulados, mal delimitados compuestos por fascículos de células fusiformes de citoplasmas eosinófilos amplios y núcleos elongados con extremos romos, dispuestos en un patrón entrelazado. Generalmente respeta la epidermis, dejando una zona libre de dermis entre ella y el tumor, siendo infrecuente la presencia de mitosis y atipias². Los leiomiomas son positivos a vimentina, desmina y actina de músculo liso.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la enfermedad de Paget, el fibroma, el adenoma del pezón, la

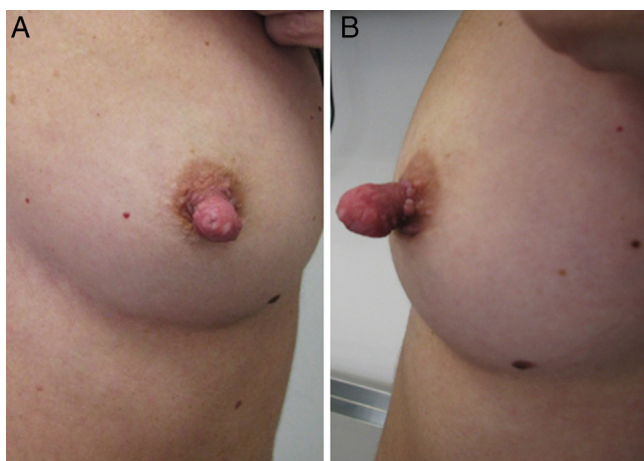


Figura 1 Lesión cutánea localizada en el pezón izquierdo de la paciente.