

Table 1
Epidemiologic, clinical and CSF characteristics of patients with meningitis or encephalitis caused by HSV, VZV and *Listeria*.

	HSV (n = 14)	VZV (n = 6)	<i>Listeria</i> (n = 11)	p
Sex (male/female)	6/8	4/2	7/4	ns
Age (years ± SD)	54 ± 18.8	53 ± 23.3	69 ± 8.2	ns
Meningitis/encephalitis	4/10	6/0	6/5	0.004
Evolution time (days ± SD)	4 ± 2.7	6 ± 2.7	3 ± 3.2	ns
Headache (n, %)	8 (57.1%)	5 (83.3%)	7 (63.6%)	ns
Seizures (n, %)	3 (21.4%)	0 (0%)	1 (9.1%)	ns
Stiff neck (n, %)	3 (21.4%)	2 (33.3%)	3 (27.3%)	ns
Time to LP (days ± SD)	4 ± 2.4	6 ± 3.0	4 ± 3.0	ns
Red cells (mm ³ ± SD)	459 ± 784.2	619 ± 1479.9	529 ± 681.1	ns
Leukocytes (mm ³ ± SD)	287 ± 388.0	273 ± 258.5	642 ± 794.1	ns
Lymphocytes (% ± SD)	92.2 ± 6.94	94.5 ± 6.77	59.5 ± 32.35	0.002
CSF/serum glucose <0.5 (n, %)	2 (15.4%)	3 (50%)	6 (54.5%)	ns
Proteins (mg/dl ± SD)	103.2 ± 64.63	250.7 ± 108.3	191 ± 80.4	0.002
ADA (IU/l ± SD)	3.3 ± 1.88	13.9 ± 9.68	9.5 ± 6.44	0.006

Note: LP lumbar puncture, CSF cerebrospinal fluid.

Encephalitis diagnosis was established when abnormalities in brain function were observed (altered mental status, motor or sensory deficits, altered behaviour and personality changes, and speech or movement disorders).

detected in the CSF. This is because both pathologies can have similar CSF characteristics, such as lymphocytic predominance, raised ADA and glucose consumption,¹⁰ and, moreover, zoster skin lesions can be absent in up to half of the patients with VZV meningitis, as was observed in our study.

The usefulness of the ADA levels in CSF samples continues to be controversial, since several cases of meningitis with increased ADA are constantly being published, to which we may now add VZV meningitis. However, we believe that the determination of ADA levels in CSF is still useful for, in the appropriate clinical context, not delaying the onset of anti-tuberculous treatment. The quick detection of viral DNA by PCR is highly useful for the diagnosis of aseptic meningitis.

Bibliografía

- Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2006; 3:5.
- Choi SH, Kim YS, Bae IG, Chung JW, Lee MS, Kang JM, et al. The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104:10–5.
- López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, Jiménez-Hernández D, Jiménez-Mejías E, Pachón J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995;20:525–30.
- Moghtaderi A, Niazi A, Alavi-Naini R, Yaghoobi S, Narouie B. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in tuberculous and non-tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:459–62.

- Nishida Y, Komachi H, Mizusawa H. A case of *Listeria* meningitis associated with increased adenosine deaminase in cerebrospinal fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:435–7.
- López-Gómez M, López-Ruiz Miguel A, Jiménez-Alonso J. High Levels of Adenosine Deaminase in a Patient with Herpetic Encephalitis and Initial Negative PCR Results. *Clin Infect Dis.* 2003;37:147–8.
- Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis – a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:198–207.
- Gambhir IS, Mehta M, Singh DS, Khanna HD. Evaluation of CSF-adenosine deaminase activity in tubercular meningitis. *J Assoc Phys India.* 1999;47:192–4.
- Donald PR, Malan C, Schoeman JF. Adenosine deaminase activity as a diagnostic aid in tuberculous meningitis. *J Infect Dis.* 1987;156:1040–2.
- Habib AA, Gilden D, Schmid DS, Safdieh JE. Varicella zoster virus meningitis with hypoglycorrhachia in the absence of rash in an immunocompetent woman. *J Neurovirol.* 2009;15:206–8.

M.^a Teresa Pérez-Rodríguez^{a,*}, Pablo Varela^b, Angelina Cañizares^c, Pedro Llinares^b

^a *Infectious Diseases Unit, Complejo Hospitalario Universitario, Vigo, Spain*

^b *Infectious Diseases Unit, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Spain*

^c *Microbiology Department, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Spain*

* Corresponding author.

E-mail address: maite.perez@yaho.es (M.^aT. Pérez-Rodríguez).

doi:10.1016/j.eimc.2011.12.009

Neurosífilis tras tratamiento de hepatitis sifilítica en un paciente inmunocompetente

Neurosyphilis after treatment of syphilitic hepatitis in an immunocompetent patient

Sr. Editor:

La sífilis es una infección sistémica causada por la bacteria *Treponema pallidum* y en la última década se ha convertido en una enfermedad emergente. Los cambios epidemiológicos a los que estamos asistiendo son patentes en la práctica clínica habitual, pero el manejo de los pacientes con sífilis continúa siendo difícil y controvertido en algunos aspectos. Exponemos un caso de fracaso

terapéutico tras tratamiento de hepatitis sifilítica en un paciente inmunocompetente.

Un varón de 56 años con historia de etilismo y síndrome ansioso-depresivo ingresó para estudio por síndrome general de un mes de evolución y hepatitis colestásica. No había presentado fiebre. En el examen físico destacaba un exantema cutáneo descamativo con afectación de palmas y plantas. No se detectaron adenopatías ni hepatomegalia. La bioquímica hepática reveló colestasis con bilirrubina total 2,5 mg/dl, bilirrubina directa 1,9 mg/dl, fosfatasa alcalina 1.762 U/l, GOT 51 U/l, GPT 157 U/l y GGT 596 U/l. Se estableció el diagnóstico de hepatitis sifilítica en base a los criterios¹: cuadro clínico sugestivo de sífilis secundaria, evidencia serológica de sífilis (RPR positivo a título 1:256, IgG mediante TPHA y anticuerpos totales frente a TP positivos), alteración del perfil hepático,

exclusión de otras causas de daño hepático y buena respuesta de las alteraciones analíticas al tratamiento con penicilina G benzatrina (2,4 MU i.m. a la semana durante 3 semanas). En ese momento la serología de VIH resultó negativa y el paciente negó prácticas sexuales de riesgo. No existía historia sugestiva de sífilis primaria o de otras ITS en los meses previos. Dos meses más tarde se encontraba asintomático, con normalización del perfil hepático salvo GGT 123 U/l y RPR a título 1:32. Al quinto mes acude de nuevo a revisión y se objetiva aumento de las transaminasas (GOT 60 U/l, GPT 70 U/l, GGT 108 U/l) y RPR a título 1:128. Negaba posibilidad de reinfección y se realizó una nueva serología de VIH, que fue negativa. Ante la sospecha de fracaso terapéutico, y aunque el paciente no refería síntomas neurológicos, oculares ni auditivos, se planteó la realización de una punción lumbar con objeto de excluir neurosífilis (NS). Se obtuvo un líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto claro con 20 células, 80% mononucleares y 65 mg/dl de proteínas. La determinación de VDRL en la muestra resultó positiva a título 1:2 con IgG TPHA para TP de 1:1.024 y dio el diagnóstico de NS, por lo que se indicó tratamiento con penicilina G acuosa a dosis de 24 MU al día durante 14 días. En el último control realizado, 3 meses más tarde, el paciente se mantiene asintomático y con un título de RPR de 1:8.

El espectro clínico de la NS en la era postantibiótica se ha modificado y se observa un predominio de las formas precoces frente a las formas parenquimatosas clásicas². El *treponema* accede al sistema nervioso central durante la diseminación que ocurre en los estadios iniciales³, y aunque la penicilina G benzatrina no alcanza concentraciones treponemicidas a ese nivel, la mayoría de los pacientes responden al tratamiento de la sífilis precoz y rara vez progresan a NS. Los pacientes coinfectados por VIH parecen tener una mayor predisposición a padecer NS debido a su incapacidad para controlar la neuroinvasión inicial. En estos pacientes, la reducción en los títulos de las pruebas no treponémicas después del tratamiento puede ser más lenta, tanto en suero⁴ como en LCR⁵, y la tasa de recaída, mayor³. En ambas situaciones es aconsejable repetir la serología de VIH, tal como hicimos en nuestro caso, o bien realizarla si no se había determinado al diagnóstico. Dado que la NS sintomática se desarrolla en pocos pacientes tras el esquema de tratamiento recomendado en estadios precoces, no está indicado el análisis rutinario de LCR en ausencia de alteraciones neurológicas, oftalmológicas, auditivas o documentación de fracaso terapéutico⁶. Sin embargo, en algunos estudios se ha puesto de manifiesto que con independencia de la fase clínica de la infección, el tratamiento previo o la eventual coinfección por VIH, títulos de RPR \geq 1:32 son predictivos de NS^{7,8} y un recuento de linfocitos CD₄ en sangre periférica \leq 350 constituye un factor de riesgo adicional para NS en pacientes coinfectados por VIH⁷. Por otro lado, seleccionar a los candidatos a punción lumbar mediante esta estrategia puede dar lugar a la sobrediagnóstico de tratamiento en casos en los que se hubiera controlado la infección con el manejo convencional, y además no hay evidencia de que la NS asintomática en estos pacientes no responda adecuadamente al tratamiento estándar⁹. A pesar de esto, en función de estos hallazgos algunos expertos proponen realizar punción lumbar a los pacientes con sífilis precoz que cumplan estos criterios⁷⁻⁹, a los coinfectados por VIH con sífilis latente de más un año de duración⁹ o de duración desconocida, e incluso a todos los pacientes coinfectados por VIH^{3,7}. En este caso, en el que se detectaron títulos de RPR \geq 1:32, es posible que la realización de punción lumbar al diagnóstico hubiera permitido la detección precoz de NS y evitado el retraso terapéutico.

Por otra parte, los criterios de fracaso terapéutico desde el punto de vista serológico no han sido definidos con claridad. Muchos

expertos aconsejan contemplarlo cuando los títulos de las pruebas reagínicas no descienden al menos 4 veces el título inicial en el plazo de 6 meses tras el tratamiento⁹. En nuestro paciente, tanto la reducción de los títulos de RPR inferior a 4 veces el valor basal en el plazo aproximado de 6 meses como el repunte en las cifras de transaminasas, hicieron que consideráramos esta posibilidad.

Con respecto a la afectación hepática, hasta en el 25% de los pacientes con sífilis se pueden detectar alteraciones en las pruebas de laboratorio, pero la hepatitis sífilítica como tal es una entidad rara que exhibe habitualmente un patrón colestásico y que en general presenta una respuesta clínica excelente al tratamiento antibiótico. No existen recomendaciones específicas sobre su manejo. En sífilis precoz está indicada una dosis única de penicilina G benzatrina pero, al igual que en otros casos de hepatitis sífilítica comunicados, tratamos al paciente con 3 dosis y aun así desarrolló neuroúlús. Solo encontramos otro caso de neuroúlús tras tratamiento de hepatitis sífilítica¹⁰ en la revisión de la literatura realizada a través de Medline. No obstante, a diferencia del que presentamos, el paciente había recibido amoxicilina oral en lugar de penicilina parenteral, que es el tratamiento actualmente recomendado⁶.

En resumen, debemos excluir la posibilidad de neurosífilis ante una evolución clínica o analítica desfavorable en cualquier fase de la infección. La realización de punción lumbar en sífilis precoz en ausencia de síntomas podría estar indicada en pacientes seleccionados.

Bibliografía

- Mandache C, Coca C, Caro-Sampara F, Haberstezer F, Coumaros D, Blicklé F, et al. A forgotten aetiology of acute hepatitis in immunocompetent patient: syphilitic infection. *J Intern Med.* 2006;259:214–5.
- Conde-Sendín MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol.* 2004;52:29–35.
- Lukehart SA, Hook 3rd EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med.* 1988; 109:855–62.
- Yinnon AM, Coury-Doniger P, Polito R, Reichman RC. Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. *Arch Intern Med.* 1996;156:321–5.
- Marra CM, Maxwell CL, Tantaló L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1001–6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR.* 2010;59:1–110.
- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* 2004;189:369–76.
- Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* 2007;34:141–4.
- Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 3:130–46.
- Miura H, Nakano M, Ryu T, Kitamura S, Suzuki A. A case of syphilis presenting with initial syphilitic hepatitis and serological recurrence with cerebrospinal abnormality. *Intern Med.* 2010;49:1377–81.

Lucía Ferreira-González*, Eduardo P. Rubín De Celis y Pascual Sesma

Servicio de Medicina Interna, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, La Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lucia.ferreira.gonzalez@sergas.es (L. Ferreira-González).

doi:10.1016/j.eimc.2012.01.015