

Meningitis aséptica con ADA elevado tras interrupción del tratamiento antirretroviral

Sr. Editor: La interrupción del tratamiento antirretroviral se ha planteado para reducir la exposición a los fármacos antirretrovirales, principalmente en pacientes con estado inmunológico preservado y viremias plasmáticas indetectables, con el objeto de prevenir o revertir efectos adversos, mejorar la calidad de vida y disminuir el gasto sanitario¹.

A consecuencia de dicha interrupción y aunque se trata de sucesos poco frecuentes, se han descrito casos de síndrome retroviral agudo, síndrome poliadenopático y enfermedades oportunistas². Se describe el caso de una meningitis aséptica con niveles de adenosina desaminasa (ADA) elevados en líquido cefalorraquídeo (LCR), en el contexto de un síndrome retroviral agudo tras una interrupción del tratamiento.

Varón de 42 años con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) categoría C3 (CD4 nadir: 103 cél./μl en 1997 y sarcoma de Kaposi en 1998), realizó tratamiento con zidovudina asociado a lamivudina e indinavir y posteriormente simplificación con zidovudina, lamivudina, abacavir coformulado (manteniendo durante 7 años viremias plasmáticas indetectables). Dos meses previos al ingreso interrumpe el tratamiento antirretroviral (TAR) por fatiga al tratamiento y discreta lipodistrofia. En el momento de la interrupción, carga viral indetectable y CD4: 800 cél./μl. El paciente ingresa por cefalea y fiebre de hasta 39 °C que se iniciaron 2 semanas después de la interrupción. A la exploración física destacó: temperatura 39,5 °C y candidiasis oral, sin signos meníngeos, siendo el resto de exploración por aparatos y sistemas normal. En la analítica destacó: GOT 77 U/l, leucocitos 3,8 $\times 10^9/l$ con un 54% de linfocitos, CD4 225 cél./μl (7,1%), CD8 2.213 cél./μl (69,8%), CD4/CD8 0,1 y VIH-ARN 1.900.000 cp/ml (6,3 log). El LCR, mostró 100 células nucleadas/μl (100% linfocitos),

glucosa 38 mg/dl, proteínas 229 mg/dl y ADA 12,3 U/l (método: cinética enzimática, Biosystems SA). Los cultivos para virus y micobacterias, así como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* en LCR fueron negativos. Tanto los hemocultivos como las serologías para sífilis, toxoplasma, virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la hepatitis del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV) fueron negativos. Así mismo, no se detectó antígeno criptocócico. La tomografía computarizada (TC) craneal no mostró lesiones estructurales en sistema nervioso central (SNC). Ante estos hallazgos, se reintrodujo TAR con zidovudina, lamivudina, abacavir coformulado y lopinavir/ritonavir, presentando una resolución progresiva de los síntomas a la primera semana.

Al mes de reinstaurado el TAR el paciente no presenta síntomas, CD4 435 (23,4%), CD8 865 (46,5%), CD4/CD8 0,5 y VIH-ARN 424 cp/ml (2,6 log).

El síndrome retroviral agudo tras la interrupción del TAR es un hecho poco frecuente (4-10% de los pacientes), que aparece durante las 6 semanas tras la interrupción del tratamiento y se resuelve dentro de los primeros 14 días del reinicio del mismo. En estos pacientes, es típico encontrar un descenso en la cifra de CD4, con un marcado aumento de los CD8 y de la carga viral plasmática. La meningitis aséptica en el contexto de un síndrome retroviral agudo tras una interrupción del tratamiento ha sido descrita previamente en 3 pacientes².

Diversos estudios han valorado la utilidad del ADA, en el diagnóstico etiológico de las meningitis sin llegar a un consenso en el punto de corte para considerar la etiología tubercu-

losa del cuadro. Considerando el punto de corte en 8,5 U/l, la sensibilidad fue del 57% y la especificidad del 87%. Con un punto de corte de 10 U/l la sensibilidad y especificidad fueron del 48 y del 100%, respectivamente^{3,4}. Las meningitis linfocitarias que pueden cursar con ADA elevado en LCR además de la tuberculosis, son bien conocidas (CMV, criptococosis, candidiasis, neurobrucellosis y la infiltración linfomatosa meníngea), posiblemente la meningitis aséptica en el contexto de un síndrome retroviral agudo debería añadirse en el diagnóstico diferencial.

Estudios previos han demostrado que el principal predictor de fracaso de la interrupción del TAR es la cifra de linfocitos CD4 nadir (< 350 cél./μl o < 250 cél./μl según diferentes estudios). Otros factores que se han relacionado son el aumento de las cifras de CD4 durante el TAR, la edad y el número de fármacos antirretrovirales a los que se ha estado expuesto⁵⁻⁷. En cuanto a la velocidad en el descenso de los linfocitos CD4+, se describe una curva bimodal con un rápido descenso en el primer mes y una caída más progresiva durante el año que sigue a la interrupción del TAR, hasta alcanzar niveles similares a los pre-TAR^{6,7}.

En el presente caso, destaca el rápido deterioro del estado inmunológico y el desarrollo de un síndrome retroviral agudo grave. Sería de gran interés práctico conocer los factores predictivos de esta evolución cuando tanto pacientes como médicos consideren la posibilidad de una interrupción del TAR. En el momento actual, es recomendable valorar los riesgos y beneficios, y ser especialmente cautelosos en el momento de indicar una interrupción del tratamiento en pacientes que

han tenido un recuento de linfocitos CD4 bajo.

Luisa Sorli, Eloisa Tellez, Delia Taverner y Hernando Knobel
Servicio de Medicina Interna-Infecciosas.
Hospital del Mar. Barcelona. España.

Bibliografía

- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (Octubre 2004). *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2004;22:564-642.
- Worthington MG, Ross JJ. Aseptic meningitis and acute HIV syndrome after interruption of antiretroviral therapy: implications for structured treatment interruptions. *AIDS.* 2003;17:2145-6.
- Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Elías MJ, Casado JL, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:471-6.
- 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.
- Cervero-Jiménez M, Torres-Perea R, Ruiz-Capillas J, Del Alamo M, Agut JL, Solís J, et al. Factores que predicen el fracaso de las interrupciones del tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23:202-7.
- Skiest DJ, Morrow P, Allen B, McKinsey J, Crosby C, Foster B, et al. It is safe to stop antiretroviral therapy in patients with preantiretroviral CD4 cell counts > 250 cell/μL. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37:1351-7.
- Wit FW, Blanckenberg DH, Brinkman K, Prins JM, Van der Ende ME, Schneider MM, et al. Safety of long-term interruption of successful antiretroviral therapy: the ATHENA cohort study. *AIDS.* 2005;19:341-50.