

*immunosorbent assay* 'técnica de radioinmunoanálisis') e inmunofluorescencia indirecta (IFI), con resultado positivo.

En cuanto a la serología del recién nacido, los anticuerpos frente a *Toxoplasma*, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus del herpes simple presentaron inmunoglobulina G (IgG) positiva e inmunoglobulina M (IgM) negativa; el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la inmunodeficiencia humana, el parvovirus B19, el virus de la rubéola, los lúes y *Listeria* fueron negativos. La reacción en cadena de la polimerasa para VEB y CMV fue negativa, así como CMV en la orina. Los anticuerpos anti-*T. cruzi* fueron los siguientes: positivo según ELISA y, sorprendentemente pues en la madre fue positivo, negativo según IFI. El estudio parasitológico en fresco, por técnica de microhematocrito de sangre capilar, reveló la presencia de formas tripomastigotes de *T. cruzi*. La tinción de Giemsa de esta sangre confirmó la presencia de estos tripomastigotes.

Con el diagnóstico de enfermedad de Chagas congénita, se inició tratamiento con benznidazol en dosis de 7 mg/kg/día durante 60 días y se constató una progresiva mejoría. La negativización de la parasitemia y de los anticuerpos se produjo a las 2 y a las 4 semanas del inicio del tratamiento, respectivamente. La negatividad persistió en los controles posteriores.

La forma congénita de la enfermedad de Chagas se puede presentar tanto de forma asintomática (del 60 al 90% de las infecciones) como de forma sintomática, esta última puede ser precoz si aparece en los primeros 30 días de vida o tardía si es posterior al mes de vida<sup>2</sup>.

No hay un patrón clínico definido y estas variaciones pueden deberse al momento de la infección, la respuesta inmunológica o la virulencia de la cepa. Las formas graves son a veces indistinguibles clínicamente de las infecciones *Toxoplasma* + otros organismos + virus de la rubéola + citomegalovirus + herpes simple, y pueden incluir prematuridad, bajo peso, hepatoesplenomegalia, lesiones purpúricas, sintomatología neurológica, neumonía o neumonitis, coriorretinitis, etc<sup>3</sup>.

Para afirmar que un recién nacido tiene una enfermedad de Chagas congénita, éste debe cumplir 2 requisitos: que la madre tenga la serología positiva y evidencia de parasitemia al nacimiento.

En las formas congénitas de la enfermedad de Chagas es posible identificar el parásito, porque se comportan como una infección aguda y suele haber parasitemia detectable. En cambio, desde el punto de vista inmunológico el paciente con esta enfermedad se asemeja a un enfermo crónico o indeterminado, ya que puede presentar las IgG procedentes de la madre.

El método más usado para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita es el microhematocrito, por ser de bajo coste y de fácil realización, además, necesita pequeños volúmenes de

sangre y su lectura es inmediata. Su positividad confirma la infección, pero su negatividad no la descarta. En este caso, debe repetirse antes del mes de vida y si sigue siendo negativo, deben realizarse controles serológicos. El diagnóstico serológico debe basarse en el incremento o en el mantenimiento de los niveles serológicos detectados al nacimiento, esto puede requerir controles serológicos hasta los 9 meses de vida, ya que previamente la presencia de los anticuerpos IgG maternos puede enmascarar los resultados. Además, las técnicas que detectan las IgM específicas presentan con mucha frecuencia resultados falsos, tanto negativos como positivos<sup>2,4</sup>.

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III (Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RD06/0021/1007 RICET)).

## Bibliografía

1. Riera C, Guarro A, Kassab HE, Jorba JM, Castro M, Angrill R, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Europe (Spain): a case report. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:1078-81.
2. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas disease: Diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis*. 1995;21:551-5.
3. Muñoz P, Thiermann E, Atias A, Acevedo C. Enfermedad de Chagas congénita sintomática en recién nacidos y lactantes. *Rev Chil Pediatr*. 1992;63:196-202.
4. Moya P, Basso B, Moretti E. Enfermedad de Chagas congénita en Córdoba Argentina: aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Experiencia de 30 años de seguimiento. *Rev Soc Bras Med trop*. 2005;38 (Supl 2):33-40.

Bartolomé Carrilero<sup>a</sup>, Juan J. Quesada<sup>b</sup>, Santiago Alfayate<sup>c</sup> y Manuel Segovia<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup>Unidad Regional de Medicina Tropical, Servicio de Microbiología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

<sup>b</sup>UCI Neonatal, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

<sup>c</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

<sup>d</sup>Departamento de Genética y Microbiología, Universidad de Murcia, Murcia, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msegovia@um.es (M. Segovia)

doi:10.1016/j.eimc.2009.01.004

## Panuveítis sifilítica en paciente con virus de la inmunodeficiencia humana tras reconstitución inmunológica

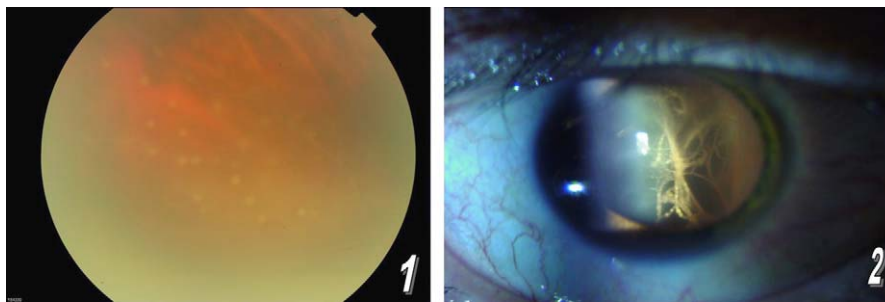
### Syphilitic panuveitis in an HIV-infected patient after immune restoration

Sr. Editor:

El tratamiento antirretrovírico (TAR) ha conseguido reducir de forma evidente la morbimortalidad de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1</sup>; sin embargo, la reconstitución inmunológica asociada a la introducción del TAR puede modificar la presentación y las manifestaciones clínicas de las infecciones oportunistas<sup>2</sup>. Se sabe que la coinfección por el VIH

puede acelerar el curso natural de la sífilis y alterar su presentación clínica<sup>3</sup>. La afectación ocular de la sífilis fue en la era preantibiótica una complicación frecuente y bien conocida<sup>4,5</sup>. Se puede manifestar como uveítis, retinitis, neuroretinitis, neuritis óptica, perineuritis, desprendimiento de retina y papilitis<sup>6</sup>. Se ha relacionado con el sexo masculino, pero no con el grado de inmunodepresión ni con el TAR<sup>7</sup>. Presentamos el caso de un paciente con infección por VIH e inmunodepresión grave en el que se desarrolló panuveítis sifilítica tras TAR de rescate.

Paciente varón de 43 años, con antecedentes de alergia a la penicilina, epilepsia desde la infancia en tratamiento anticonvulsivo e infección por VIH conocida desde 1996 con TAR (atazanavir [300 mg/día], ritonavir [100 mg/día], tenofovir [245 mg/día] y emtricitabina [200 mg/día]). Acudió a nuestra consulta en



**Figura 1.** Fondo de ojo en el que se aprecian focos de coriorretinitis y vitritis grave. **Figura 2.** Cámara anterior en la que se observan haces de fibrina blanquecinas. Efecto Tyndall muy positivo (3+).

situación de fracaso terapéutico (carga vírica VIH-ácido ribonucleico [ARN] de 31.500 copias/ml y 120 linfocitos CD4+ por ml), por lo que se inició TAR de rescate ajustado a la prueba de resistencias con fosamprenavir (700 mg/12 h), ritonavir (100 mg/12 h), estavudina (40 mg/12 h) y lamivudina (300 mg/día). Un mes más tarde consultó de nuevo por disminución de la agudeza visual (AV), ojo rojo, miodesopsias y fiebre. En ese momento la carga vírica VIH-ARN era inferior a 50 copias/ml y tenía 280 linfocitos CD4+ por ml. En la exploración oftalmológica se observó una AV de 0,3 en el ojo derecho (OD) y de 0,2 en el ojo izquierdo (OI). Se diagnosticó de uveítis anterior no granulomatosa. Se realizó prueba de Mantoux que fue negativa, radiografía de tórax que fue normal, estudio de autoinmunidad que fue negativo y serología a toxoplasma, citomegalovirus y lúes que también fueron negativas. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 90 mg/día. El paciente quedó afebril y mejoró discretamente; posteriormente empeoró hasta que la AV fue de 0,2 en el OD y de 0,1 en el OI. Tras 2 meses de tratamiento corticoideo, la exploración oftalmológica puso de manifiesto la presencia de hiperemia conjuntival, vitritis, efecto Tyndall muy positivo (3+) y focos de coriorretinitis sin alteraciones vasculares, en definitiva panuveítis (figs. 1 y 2). Se realizó tomografía computarizada craneal que demostró la presencia de lesiones residuales, ecocardiograma que fue normal, analítica general (hemograma y bioquímica) que fue normal salvo la velocidad de sedimentación globular de 95 mm y la proteína C reactiva de 8,3 mg/dl. El proteinograma, las inmunoglobulinas y el látex fueron normales, la antigenemia de citomegalovirus (CMV) y la reacción en cadena de la polimerasa para CMV fueron negativas. Por todo esto se decidió volver a repetir la serología para lúes, que ahora fue positiva con prueba de reagin plasmática rápida (RPR), de 1/128, y análisis de hemaglutinación de *Treponema pallidum* (TPH), que fue de 1/1.280 (efecto prozona). Se realizó punción del humor acuoso, cuya tinción y cultivos fueron negativos. La serología a lúes en el humor acuoso fue positiva, el título de la RPR fue 1/16 y el del TPH fue 1/80. La punción lumbar mostró un líquido normal y el test de serología luética fue negativo. Se inició tratamiento con 2 gr de ceftriaxona por vía intravenosa durante 2 semanas tras tratamiento de desensibilización. El paciente experimentó mejoría del cuadro, aunque persistió con discreta alteración visual 2 meses después de finalizar el tratamiento (AV de 0,8 en el OD y de 0,7 en el OI).

La sífilis afecta principalmente a varones homosexuales con infección por VIH<sup>8</sup>, su frecuencia oscila entre el 0,8 y el 4,3%<sup>9</sup>. La sífilis ocular es una entidad rara pero que puede observarse en entre el 6 y el 9% de los pacientes coinfectados por VIH<sup>7</sup>. Habitualmente cursa con afectación bilateral y de las cámaras posteriores. Se suele presentar como panuveítis y, de forma más infrecuente, como queratitis intersticial y escleritis. Los síntomas incluyen visión borrosa, disminución de la AV, miodesopsias y ojo rojo.

En el síndrome de reconstitución inmune (SRI) hay un empeoramiento clínico paradójico que experimentan algunos pacientes infectados por VIH tras iniciar el TAR. Sucede como consecuencia de la restauración de la capacidad del sistema inmunitario para dar respuesta a antígenos infecciosos y no infecciosos. Esta mejoría de la inmunidad celular puede estimular el desarrollo de enfermedades inmunológicas (tiroiditis autoinmune, uveítis anterior, etc.) o producir manifestaciones atípicas de infecciones oportunistas. Se ha descrito con micobacterias, criptococos, citomegalovirus, virus herpes, virus JC, etc., pero no con la sífilis. Para el diagnóstico del SRI se han propuesto los criterios de French<sup>10</sup>. Se requieren 2 criterios mayores (presentación atípica de una «infección oportunista o tumor») en pacientes que responden al TAR o descenso de la carga vírica del VIH-ARN superior a 1 logaritmo copias/ml) o un criterio mayor y 2 criterios menores (aumento del número de linfocitos CD4+ tras inicio del TAR, presentación de una respuesta inmunitaria aumentada ante un patógeno relevante o resolución de la enfermedad sin tratamiento antibiótico o quimioterapia continuando con el TAR) para considerar la existencia de SRI. Aunque no podemos considerar a la sífilis como una infección oportunista, la relación temporal con el inicio de TAR de rescate, el descenso brusco de la carga vírica y el aumento rápido de los valores de CD4+ nos inducen a pensar que en este caso se trata de un verdadero SRI. La reconstitución inmunológica acaecida con extrema rapidez pudo precipitar la afectación ocular de la sífilis latente que presentaba nuestro paciente. Por otra parte, hay que tener muy en cuenta el efecto prozona que puede producir falsos negativos y retrasar el diagnóstico de esta entidad.

## Bibliografía

- Paelella FJ, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
- Shelburne SA, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev.* 2003;5(2):67-79.
- Thami GP, Sukhhot K, Gupta R. Syphilitic panuveitis and asymptomatic neurosyphilis: A marker of HIV infection. *Int J STD AIDS.* 2001;12:754-6.
- Palacios R, Aguado J, Murillas J, Nogueira JM, Santos J, por el Grupo de Estudio del Sida GeSIDA. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(Supl. 2):34-9.
- Villanueva AV, Sahouri MJ, Ormerod LD, Puklin JE, Reyes MP. Posterior uveitis in patients with positive serology for syphilis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):479-85.
- Shalaby IA, Dunn JP, Semba RD, Jabs DA. Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):469-73.
- Balza GP, Kumar PN, James AN, Malani A, Palestine AG, Welch JN, et al. Ocular syphilis in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Med.* 2006;119(5):448.e21-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Trend in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men - San Francisco and Los Angeles, California, 1998-2002. *MMWR.* 2004;53:575-8.
- Uglietti A, Antoniazzi E, Pezzotta S, Maserati R. Syphilitic uveitis as presenting feature of HIV infection in elderly patients. *AIDS.* 2007;21(4):535-7.

10. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(12):1615-27.

Enrique Bernal<sup>a,\*</sup>, Ángeles Muñoz<sup>a</sup>, María del Mar Ortiz<sup>b</sup>  
y Alfredo Cano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

doi:10.1016/j.eimc.2008.12.008

<sup>b</sup>Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

\*Autor para correspondencia. enrbernal@yahoo.es  
Correo electrónico: enrbernal@yahoo.es (E. Bernal).

## Atazanavir-related renal insufficiency without concurrent tenofovir

### Insuficiencia renal relacionada con atazanavir sin tenofovir

Dear Editor:

Atazanavir is a protease inhibitor with relatively few side effects and an advantageous lipid profile. Since its approval, 9 cases of acute renal failure associated with this drug have been described. In 7 of these cases, atazanavir was associated with tenofovir<sup>1-4</sup>, a drug with well-recognized kidney-related side effects. In an additional case, renal failure was associated with the combination of atazanavir and amiodarone, both CYP3A4 inhibitors, and simvastatin, which requires this isoenzyme for metabolism.<sup>5</sup> Atazanavir use alone, without tenofovir or CYP3A4-inhibiting drugs, has been linked to renal failure in only one case<sup>6</sup>.

We report the case of an HIV-positive man with chronic renal insufficiency, who developed acute renal failure that was likely related to atazanavir administration, without concurrent tenofovir. A 37-year-old former intravenous drug user had been diagnosed of HIV infection in 1988. He had HCV, HBV and HDV infection with cirrhosis (Child-Pugh class B, score 9), and had experienced wasting, HIV encephalopathy, and numerous respiratory infections, including *Pneumocystis jiroveci* pneumonitis. There was no evidence of hypertension, diabetes mellitus, or dyslipidemia. He had followed many different antiretroviral therapies (ART) with varying degrees of adherence and frequent gastrointestinal side effects. His medical records included an abacavir hypersensitivity reaction. The latest ART, guided by genotype sensitivity tests, included lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg capsules bid, didanosine 250 mg capsules qd, and lamivudine 300 mg tablets qd, and achieved an undetectable viral load (<50 copies/mL) with a CD4+ count of 310 cells/μL. At a time when compliance with ART was suboptimal, he experienced recurrent episodes of gross hematuria with high IgA levels (988 mg/dL) that were considered a consequence of IgA nephropathy. Starting with the onset of hematuria, the patient's renal function deteriorated over the next 12 months. Plasma creatinine increased from 1.2 to 2 mg/dL (abbreviated MDRD adjusted for body surface, 41 mL/min). Renal ultrasound showed no renal parenchymal or urinary tract changes. To improve adherence to ART, atazanavir capsules at a dose of 300 qd, boosted with 100 mg ritonavir, were substituted for bid lopinavir/ritonavir, and didanosine and lamivudine doses were adjusted for renal failure (125 mg capsules qd and 150 mg capsules qd, respectively). Ritonavir had to be withdrawn because of digestive intolerance and atazanavir dose was increased to 400 mg qd.

After 45 days of treatment (atazanavir 400 mg qd, didanosine 125 mg/day and lamivudine 150 mg/day), the patient developed a febrile illness with respiratory symptoms, and worsening of renal function. He again showed gross hematuria with mild proteinuria

(25 mg/dL), and 1-4 leucocytes/high power field in the urinary sediment; there was no oliguria, urinary frequency, or dysuria. At admission, he had low blood pressure (90/60 mm Hg) and fever (38 °C), and showed mild wheezing, hepatosplenomegaly, and slight ankle edema. The most salient laboratory findings were serum creatinine 3.29 mg/dL (body surface-adjusted abbreviated MDRD, 18 mL/min), venous blood pH 7.38, CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> 21.8 mmol/L, potassium 5.5 mEq/L, hemoglobin 8.3 g/dL and 89 000 platelets/μL. Protein level in 24-hour urine was 0.16 g. Urine cytology, blood and urine cultures, and urine examination for acid-fast bacilli were negative. There was no peripheral blood eosinophilia or eosinophiluria. Renal ultrasound showed hyperechoic cortices, suggesting medical renal disease. Laboratory evaluation disclosed type III cryoglobulinemia (cryocrit 4.3%), with positive HCV-PCR. ANCA and ANA were negative. There was no complement consumption and serum IgA remained increased. Despite correction of functional factors and defervescence of fever, plasma creatinine was persistently high, peaking at 4.85 mg/dL (abbreviated MDRD, 21 mL/min) 3 days after atazanavir withdrawal. Thereafter, serum creatinine levels dropped, reaching 2.56 mg/dL at discharge.

Because of the improvement in renal function, resolution of hematuria after atazanavir withdrawal, and the risk of renal biopsy in a patient with thrombocytopenia and cirrhosis, biopsy was deemed unnecessary. After discharge, ART with lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg bid), didanosine (125 mg qd) and lamivudine (150 mg qd) was restarted, with no worsening of renal function. One month after hospital discharge, neuropathy developed, and didanosine was withdrawn; tenofovir in tablets at a dose of 300 mg every other day was introduced, with no renal function deterioration or hypophosphatemia at follow-up. Five months after atazanavir withdrawal, serum creatinine was 1.58 mg/dL (abbreviated MDRD, 31 mL/min). Renal function remained stable at this level until the death of the patient 18 months later, due to pneumonia. The patient never passed a stone and calculi were not seen in image studies.

Renal dysfunction is common in HIV-positive patients, increasing the morbidity and mortality of this population. Acute tubular necrosis, due to hypovolemia caused by vomiting, diarrhea, sepsis, hypoxia, nephrotoxic drugs used in the treatment of opportunistic infections, and ART, itself, are the main causes of acute renal failure in HIV-positive patients. Among these treatments, antimicrobials are most commonly involved in renal complications, whereas antiretroviral drugs are seldom implicated. Only indinavir and tenofovir have been clearly associated with renal failure. In a recent review, Röling et al,<sup>7</sup> described the relationship between antiretrovirals and renal disease. The most commonly implicated PIs are ritonavir, saquinavir, nelfinavir and indinavir, this last drug ranking first in adverse renal effects. Other PIs, such as amprenavir, fosamprenavir, and lopinavir have not been related to renal damage. Among the nucleotide and nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), tenofovir is