

Several experiments have demonstrated that mycobacteria can also invade epithelial cells that are non-professional phagocytes, such as HEp-2 cells.^{3,8} Again, our data indicate that there is no relationship between the capacity to invade HEp-2 cells and the clinical significance of the strain. Our study, using a large number of strains from several species, demonstrated that invasiveness for fibroblast and HEp-2 cells was not related to the clinical significance of the strains; therefore, this capability seems to be a pathogenic factor of minor importance in the development of human disease.

This study was supported by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI030146). Martín-de-Hijas NZ was funded by the Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz. Kinnari TJ was funded by the Academy of Finland, Paulo Foundation and Proteesisäätiö Foundation.

Conflicts of interest

All authors declare no conflict of interest.

This work was presented as a poster in the 17th ECCMID (Munich, 2007). Poster P1998.

References

1. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15:716-46.
2. Byrd TF, Lyons CR. Preliminary characterization of a *Mycobacterium abscessus* mutant in human and murine models of infection. *Infection and Immunity*. 1999;67:4700-7.
3. Bermudez LE, Shelton K, Young LS. Comparison of the ability of *Mycobacterium avium*, *M. smegmatis* and *M. tuberculosis* to invade and replicate within HEp-2 epithelial cells. *Tubercle and Lung Disease*. 1995;76:240-7.
4. Wallace RJ, Cook JL, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Gordin F. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. American Thoracic Society Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;156:S1-S25.
5. Howard ST, Rhoades E, Recht J, Pang X, Alsup A, Kolter R, et al. Spontaneous reversion of *Mycobacterium abscessus* from a smooth to a rough morphotype is associated with reduced expression of glycopeptidolipid and reacquisition of an invasive phenotype. *Microbiology*. 2006;152:1581-90.
6. Freeman R, Geier H, Weigel KM, Do J, Ford TE, Cangelosi GA. Roles for Cell Wall Glycopeptidolipid in Surface Adherence and Planktonic Dispersal of *Mycobacterium avium*. *Applied And Environmental Microbiology*. 2006;72(12):7554-8.
7. Esteban J, Gadea I, Zamora N, Ortiz A, Fernández-Roblas R. Evaluación de la capacidad invasiva de las micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido mediante el estudio de la morfología de las microcolonias en fibroblastos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:551-5.
8. Bermudez LE, Young LS. Factors affecting invasion of HT-29 and HEp-2 epithelial cells by organisms of the *Mycobacterium avium* complex. *Infection and Immunity*. 1994;62:2021-6.

Nieves Z. Martín-de-Hijas *, Ignacio Gadea, David García-Almeida y Jaime Esteban

Department of Clinical Microbiology, Fundación Jiménez Díaz-UTE, Madrid, Spain

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bastet.sekhmet@gmail.com
(N.Z. Martín-de-Hijas).

doi:10.1016/j.eimc.2008.11.023

Hipo incoercible y trastornos de conducta: una presentación atípica de leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus de la inmunodeficiencia humana

Persistent hiccup and conduct disorder: An atypical clinical presentation of HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy

Sr. Editor:

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante de curso progresivo y evolución rápidamente mortal que afecta a entre el 4 y el 8%^{1,2} de los pacientes con sida, con una supervivencia media de 1 a 6 meses al diagnóstico (3,6 meses a 6 meses)^{1,2}. A pesar de que su incidencia ha disminuido con el uso del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA)³, el retraso en la detección de pacientes con LMP sin diagnóstico previo de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede ensombrecer el pronóstico. Presentamos el caso de un paciente con sintomatología atípica: hipo, trastornos de la marcha y conducta extraña.

Varón de 35 años que ingresó en la unidad de agudos de psiquiatría debido a trastornos de conducta de 3 meses de evolución. Entre sus antecedentes destacaban: transfusión sanguínea hace 8 años por trombocitopenia no especificada, hábito tabáquico (20 cigarrillos por día), consumo habitual de cannabinoides y ocasional de cocaína y alcohol. Una única valoración psiquiátrica, 2 meses antes del ingreso, sin concretarse ningún diagnóstico. A su llegada a urgencias su familia relató múltiples alteraciones de la conducta: hablaba sólo con Dios, robaba macetas que regalaba a su madre, conducía su moto en ropa

interior, se mostraba desinhibido y heteroagresivo hacia su pareja. Tenía conflictos legales y lo habían despedido de su trabajo. Además tenía hipo pertinaz no resuelto con clorpromacina (25 mg/8 h durante un mes), progresiva disminución de fuerza en las extremidades inferiores (deportista de alto nivel en el pasado), pérdida ponderal gradual y disfunción eréctil no resuelta con sildenafil (100 mg/día) a demanda en el último año. La exploración neurológica evidenció, junto con un deterioro cognitivo de corte frontal (trastornos de conducta, memoria reciente alterada), signos de piramidalismo (pérdida de fuerza, hiperreflexia global y clonus bilateral) y marcha con aumento de la base de sustentación con tándem inestable. Se procedió a su ingreso en la unidad de Psiquiatría por las crecientes alteraciones conductuales que hacían claudicar a la familia. Pruebas complementarias: anticuerpos contra virus de la inmunodeficiencia humana (AcVIH) positivo, serologías de sífilis, toxoplasma, criptococos y virus de la leucemia/linfoma de células T humanas negativos. Hemograma y bioquímica: sin alteraciones. Proteinograma: normal. Poblaciones linfocíticas: linfocitos totales 1.376 µl, linfocitos CD4 14% (179 cel/µl). Carga vírica (CV): 109.000 copias/ml. Punción lumbar: glucosa 47 mg/dl, proteínas 59 mg/dl y 20 células blancas/mm³. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de virus JC (JCV) en líquido cefalorraquídeo negativo. Tomografía computarizada craneal: sin hallazgos significativos. Resonancia magnética cerebral (fig. 1): compatible con LMP. Se inició tratamiento antirretrovírico con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) (200/245 mg/día) y lopinavir con ritonavir (400/100 mg/12 h), con lo que se evidenció mejoría clínica, sobre todo a nivel motor, tras 2 meses de ingreso. En posteriores revisiones persistían los fallos amnésicos, la escasa resonancia afectiva con absoluta indiferencia sobre su situación y la conducta desinhibida junto con una paresia

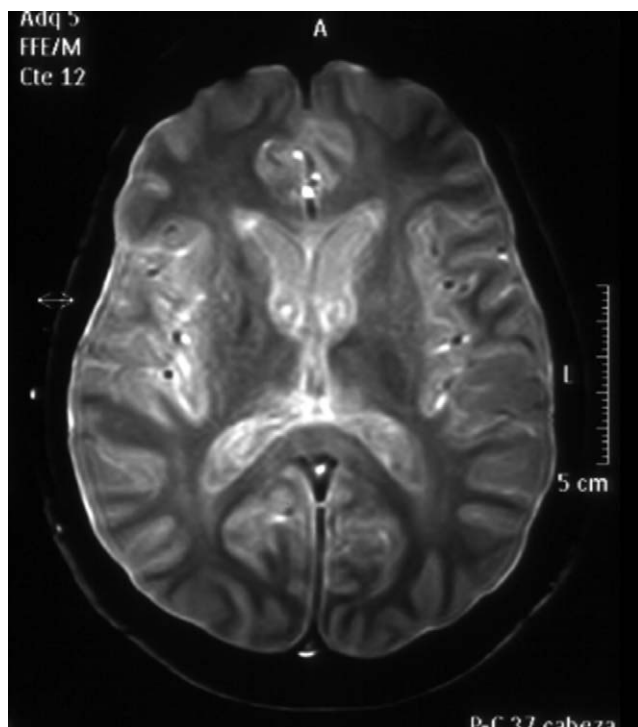


Figura 1. Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) localizadas en la región anterior del bulbo, la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos del mesencéfalo. Afectación difusa de cuerpo calloso. Áreas de hiperseñal en T2 y FLAIR en sustancia blanca periventricular, coronas radiadas y ambos centros semiovais, de forma bilateral y simétrica, de apariencia confluyente.

grado 4/5 en el miembro inferior derecho. La cifra de CD4 era superior a 400 cel/μl, la CV era indetectable y los hallazgos radiológicos no empeoraron tras 10 meses de seguimiento y adecuada adherencia al TARGA.

El contexto clínico, analítico (con VIH con CD4 < 200 cel/μl), el descarte de otras etiologías y los hallazgos radiológicos certifican el diagnóstico de LMP⁴. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes en seropositivos son los trastornos cognitivos menores y los trastornos motores y la demencia asociada a VIH⁵. El desarrollo de LMP está en relación con infecciones de larga evolución, bajo recuento de linfocitos CD4+ (<200 cel/μl) y CV elevada en plasma⁵. En nuestro caso predominaron el hipo contumaz, la disfunción eréctil y las conductas inusitadas sobre los déficits motores. En consecuencia, sus habilidades sociales y laborales fueron mermando. El consumo simultáneo de cannabis y cocaína pudo contribuir al retraso en el diagnóstico al impedir el reconocimiento de los déficits amnésicos y los trastornos neurológicos menores presentes. Finalmente, fue la aparatosidad de la conducta reciente el dato de alarma para el estudio clínico pormenorizado de éste.

Hasta hace unos años, el diagnóstico de LMP sólo se podía alcanzar mediante estudios histopatológicos de biopsias cerebrales estereotáxicas⁶. La mayor serie de LMP publicada incluye 245 casos, la mitad diagnosticados de forma histológica y los demás con criterios clínicos y de neuroimagen⁷. Series más recientes han

usado métodos semejantes^{4,9}. En la actualidad la presencia de hallazgos clínicos y neuroradiológicos característicos y la exclusión de otras etiologías se considera diagnóstica de LMP, a pesar de la negatividad de PCR de JCV⁴. El TARGA es la única herramienta eficaz para la profilaxis y el tratamiento de la LMP en personas con sida⁸ y además alarga la supervivencia hasta una media de 16 meses⁴. Ninguno de los tratamientos específicos propuestos para la LMP (p. ej.: cidofovir) han demostrado que influyan en la progresión de la enfermedad^{4,8,9}.

Aunque la incidencia de VIH ha disminuido, el 38% de los nuevos diagnósticos anuales se sigue realizando, como en este caso, en estadios de inmunosupresión graves¹⁰. En esta fase es más difícil prevenir la aparición de enfermedades oportunistas, lo que resulta esencial en enfermedades no curables y que generan una gran discapacidad, como la LMP.

Bibliografía

- Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med.* 1987;107:78–87.
- Fong IW, Toma E, Canadian PML Study Group. The natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1305–10.
- Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol.* 2002;8 Suppl 2:115–21.
- Vicenc Falcó, Montserrat Olmo, Sara Villar del Saz, Ana Guelar. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: Results of an observational multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:26–31.
- Dubé B, Benton T, Cruess DG, Evans DL. Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30:237–46.
- Robles JP, Nuño C, Camarero B, Díaz Curiel M. Progressive multifocal leukoencephalopathy and human immunodeficiency virus infection: Non-invasive diagnosis. *Med Clin (Barc).* 2000;115:199.
- Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol.* 1998;4:59–68.
- Rivas González P, Fernández Guerrero ML. Las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Rev Clin Esp.* 2005;205:278–82.
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1047–52.
- Centro nacional de epidemiología. Valoración de los nuevos diagnósticos de VIH en España a partir de los sistemas de notificación de casos de las CCAA, período 2003–2006, actualización 30 de Junio de 2007. Vigilancia epidemiológica del VIH en España [publicación electrónica]. 2007 [citado 20 May 2008]. Disponible en: URL: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_sida.jsp.

Mónica Negueruela-Lopez^{a,*}, Beatriz Alvarez-Alvarez^b,
Jorge Lopez-Castroman^a y Enrique Baca-García^{a,c,d}

^aServicio de Psiquiatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^bServicio de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^cServicio de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^dServicio de Psiquiatría, Department of Neurosciences, Columbia University Medical Center, Estados Unidos

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mnegueruela@gmail.com
(M. Negueruela-Lopez)