

cial de acción en el nervio y el músculo. Su inhibición sobre la recaptación de serotonina explicaría el riesgo de síndrome serotoninérgico. Otras reacciones incluyen el síndrome de hipersensibilidad con importante compromiso cutáneo. Dichos efectos adversos se han registrado con concentraciones a partir de los 15,5 mg/l, pero sin una clara correlación entre niveles en sangre y toxicidad clínica. Además, los niveles alcanzados parecen diferir ante una misma ingesta en diferentes pacientes³, pudiendo no sufrir efectos tóxicos a pesar de realizar sobreingesta¹.

Neurológicamente, las presentaciones más frecuentes son descenso del nivel de consciencia y ataxia; seguidos de vértigo, confusión, agitación, disartria, nistagmo, cefalea, convulsiones y otros hallazgos asociados al síndrome serotoninérgico. Los efectos cardíacos, menos frecuentes, incluyen taquicardia sinusal y ensanchamiento del QRS y QTc con el consiguiente riesgo de arritmias¹. Las náuseas, vómitos y exantema también son habituales.

En el caso de nuestro paciente, la alteración del nivel de consciencia junto con clono espontáneo inagotable pueden englobarse en el contexto de un síndrome serotoninérgico, cumpliendo los criterios de Hunter para dicho diagnóstico⁴, además de acidosis láctica, ascenso leve de la pirexia sin foco aparente y una leucocitosis aislada normalizada en las primeras 24h. A su vez asociaba otra sintomatología neurológica polimorfa, destacando nistagmo, ataxia y disartria. Desde el punto de vista cardiológico solo se registró una taquicardia sinusal autolimitada. Aunque no presenciado, la mordedura de lengua y la escasa reactividad inicial podrían estar en contexto de una crisis epiléptica, en consonancia con la acción paradjica convulsivante de determinados FAE en sobredosis^{1,3}.

El periodo de tiempo transcurrido hizo que nuestro tratamiento fuera únicamente sintomático. No obstante, en caso de una pronta evaluación inicial, la descontaminación gastrointestinal es posible, aunque es fundamental la protección previa de la vía aérea dado el riesgo de descenso del nivel de consciencia y crisis epilépticas. Otros tratamien-

tos utilizados son la alcalinización con bicarbonato sódico, emulsiones lipídicas intravenosas e incluso hemodiálisis, con limitada experiencia^{1,3}.

En conclusión, nuestro caso ejemplifica la presentación polimorfa de una intoxicación por lamotrigina. Dada la clínica neurológica florida y su asociación al síndrome serotoninérgico, lo consideramos un buen ejemplo para dar a conocer los efectos adversos de un fármaco de uso frecuente que, si no se sospecha, puede suponer un compromiso vital.

Bibliografía

1. Alabi A, Todd A, Husband A, Reilly J. Safety profile of lamotrigine in overdose. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6:369–81.
2. Willis B, Reynolds P, Chu E, Murphy C, Cumpston K, Stromberg P, et al. Clinical outcomes in newer anticonvulsant overdose: A poison center observational study. *J Med Toxicol*. 2014;10:254–60.
3. Alvayha B, Friesen M, Nauche B, Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: A systematic review of published adult and pediatric cases. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56:81–9.
4. Dunkley EJC, Sibbritt GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte JM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003;96:635–42.

Á. Lambea Gil*, R. Caldú Agud, D. Rodríguez Gascón y V. Garayoa Irigoyen

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvarolambea@gmail.com (Á. Lambea Gil).

<https://doi.org/10.1016/j.j.nrl.2018.03.017>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Primo infección por citomegalovirus en un paciente con esclerosis múltiple recurrente-remitente tratado con alemtuzumab

Primary cytomegalovirus infection in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis under treatment with alemtuzumab

Sr. Editor:

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor CD52 aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente activa (EMRR). Alemtuzumab depleciona los linfocitos T y B circulantes mediante su unión a dicho receptor.

Entre los efectos adversos de alemtuzumab se encuentran las infecciones. Las más frecuentes son nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, infecciones de vías respiratorias altas e infecciones herpéticas^{1,2}. También se han descrito infecciones oportunistas después del tratamiento, como reactivación de tuberculosis, meningitis por listeria y nocardiosis cerebral³. Más recientemente, han sido publicados 2 casos de reactivación de citomegalovirus (CMV)⁴ y un caso de coinfección por CMV y *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*)⁵. Un caso adicional de infección por CMV se describió en el brazo de dosis altas de alemtuzumab (24 mg/kg) del ensayo pivotal en fase III⁶.

Describimos a continuación el caso de una paciente que presentó una neumonía por coinfección de CMV y *P. jirovecii* tras el primer ciclo de alemtuzumab.

Se trata de una mujer de 39 años diagnosticada de EMRR en 2009. Inicialmente, fue tratada con interferón beta 1b que, tras 9 meses, se cambió a fingolimod por falta de eficacia. En 2014 comenzó con natalizumab por persistencia



Figura 1 Radiografía de tórax: áreas en patrón de vidrio deslustrado bilateral de predominio en ambas bases pulmonares.

de actividad de la enfermedad. En 2016 presentó seroconversión del virus John Cunningham y se decidió cambio de tratamiento a alemtuzumab por seguridad.

Ocho semanas antes del tratamiento con alemtuzumab se realizó analítica completa y serología, incluyendo VIH, virus hepatitis y varicela, que fueron normales. Se realizó también análisis de IgG e IgM de CMV que fueron negativas.

Tras un periodo de lavado de 7 semanas, se administró el primer ciclo de alemtuzumab en 5 días consecutivos sin incidencias. Se inició profilaxis para infecciones herpéticas con aciclovir 200 mg cada 12 h, que se mantuvo un mes tras el tratamiento y se dieron recomendaciones dietéticas para prevenir infecciones por *Listeria*. La analítica de control al mes mostró leucocitos de $3.370/\text{mm}^3$ con linfocitos de $540/\text{mm}^3$ y 6 TCD4 por mm^3 . El resto de la analítica, incluyendo plaquetas, bioquímica, hormonas tiroideas y sistemático de orina, era normal.

Cinco semanas después de administrar alemtuzumab la paciente acudió a urgencias por fiebre vespertina de hasta 38°C desde la semana anterior y disnea con saturación de oxígeno del 93%. En exploración física destacaba hipoventilación pulmonar. Se realizó analítica sanguínea que mostró elevación de transaminasas y reactantes de fase aguda (aspartato aminotransferasa 169 UI/L, alanino aminotransferasa 163 UI/L, fosfatasa alcalina 281 UI/L, gammaglutamil transpeptidasa 513 UI/L, proteína C reactiva 46 mg/dl). El recuento leucocitario era normal, con 1.310 linfocitos/ mm^3 . Se realizó radiografía de tórax que evidenció áreas pulmonares bilaterales "en vidrio deslustrado" (fig. 1), confirmado posteriormente con tomografía computarizada de tórax, donde además se evidenció neumonía basal izquierda (fig. 2). Se realizaron cultivos de sangre, orina y ecografía abdominal, que resultaron normales. En serología se evidenció la positividad de la IgG e IgM de CMV, siendo el resto normal.

Se realizó medición del ADN de CMV mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que mostró 3.893 copias/ml y se cursó ingreso con inicio de tratamiento con valganciclovir 900 mg/12 h y piperacilina/tazobactam 4/0,5 g/8 h por vía intravenosa.

El cultivo de lavado broncoalveolar fue positivo para *P. jirovecii*, por lo que se añadió tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) 160/800 mg. Los síntomas se resolvieron tras 10 días de tratamiento, pero la profilaxis secundaria con valganciclovir y TMP-SMX se mantuvo hasta que la cifra de linfocitos TCD4 aumentó por encima de $200/\text{mm}^3$. La cuantificación del ADN de CMV se realizó semanalmente y fue positiva durante 7 semanas.

Actualmente, la paciente permanece asintomática desde el punto de vista respiratorio y estable desde el punto de vista neurológico. Ha recibido el segundo ciclo de alemtuzumab sin incidencias.

Aparte del caso arriba descrito se han publicado otros 4 casos de pacientes con infección por CMV después del tratamiento con alemtuzumab^{4,5,7}. Hasta la fecha, es el primer caso conocido de primoinfección por CMV, con positividad de IgG e IgM de CMV tras un periodo aproximado de un mes después del tratamiento con alemtuzumab. Este hecho es inusual dado que la prevalencia de seropositividad frente a CMV se encuentra en torno al 60% en individuos adultos inmunocompetentes de países desarrollados^{8,9}.

La coinfección con *Pneumocystis* spp. es frecuente en estos casos, ya que el CMV aumenta la capacidad de adhesión y la replicación de otros microorganismos¹⁰.

Ya se conocían casos de reactivación de CMV en pacientes tratados con alemtuzumab por leucemia linfocítica crónica (LLC), llegando a afectar al 4-29% de estos pacientes¹¹. Las guías para el manejo de CMV en pacientes con LLC recomiendan la realización de serología previa y PCR para CMV antes de comenzar alemtuzumab y posteriormente cada semana tras el tratamiento. En estos pacientes, si la PCR de CMV es



Figura 2 TACAR pulmonar: infiltrado de predominio en ambas bases pulmonares y neumonía basal izquierda.

positiva durante 2 semanas consecutivas, o bien en una sola determinación si asocia clínica, se recomienda tratamiento con valganciclovir 14-21 días en pacientes sintomáticos o 7-14 días en pacientes asintomáticos, o bien hasta obtener 2 PCR para CMV negativas¹¹.

La infección por CMV es una complicación potencialmente grave tras el tratamiento con alemtuzumab. Para prevenirla, o en su caso diagnosticarla precozmente, proponemos la determinación de IgG e IgM para CMV antes de la administración de tratamiento y posteriormente si se desarrollan síntomas compatibles con infección. En opinión de los autores, la seronegatividad para CMV no debe suponer la negación de alemtuzumab si el balance riesgo/beneficio resulta favorable para el tratamiento; no obstante, se debería incrementar la vigilancia clínica en búsqueda de posibles síntomas de primoinfección, con realización de nueva serología en caso de sospecha. En pacientes que seroconviertan se debería medir el ADN de CMV por PCR. Tal y como recomiendan Clerico et al.⁴, consideramos que en el caso de que el resultado de la PCR sea positiva debe suspenderse tratamiento con aciclovir e iniciarse tratamiento con ganciclovir o valganciclovir, ya que ambos son tratamientos efectivos frente al CMV. En estos casos, también debería valorarse añadir tratamiento con profiláctico con TMP-SMX para prevenir la coinfección por neumocistis.

Bibliografía

1. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829–39.
2. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1819–28.
3. Penkert H, Delbridge C, Wantia N, Wiestler B, Korn T. Fulminant central nervous system nocardiosis in a patient treated with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2016;73:757–9.
4. Clerico M, de Mercanti S, Artusi CA, Durelli L, Naismith RT. Active CMV infection in 2 patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler*. 2017;23:874–6.
5. Yann K, Jackson F, Sharaf N, Mihalova T, Talbot P, Rog D, et al. Acute respiratory distress syndrome following alemtuzumab therapy for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:1–3.
6. Wray S, Arnold DL, Cohen J, Coles AJ, Confavreux C, Fox EJ, et al. Herpes infection risk reduced with acyclovir prophylaxis after alemtuzumab. En: Presented as poster at the annual meeting of the consortium for multiple sclerosis centers, Orlando, FL, 29 May-1 June 2013.
7. Brownlee WJ, Chatawa J. Opportunistic infections after alemtuzumab: New cases of nocardial infection and cytomegalovirus syndrome. *Mult Scler*. 2017;23:876–7.
8. Gkrania-Klotsas E, Langenberg C, Sharp SJ, Luben R, Khaw K-T, Wareham NJ. Seropositivity and higher immunoglobulin g antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based European prospective investigation of cancer-norfolk cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1421–7.
9. Gámez SS, Ruiz MP, Marí JMN. Infección por citomegalovirus humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:15–22.

10. Fishman JA. *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in the immunocompromised host. En: Rubin RH, Lowell SY, editores. *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York, N.Y.: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002. p. 265–334.
11. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7:125–30.

S. Eichau^a, R. López Ruiz^{a,*}, J.J. Castón Osorio^b,
E. Ramírez^c, A. Domínguez-Mayoral^a
y G. Izquierdo^a

^a Servicio de Neurología, Unidad de Esclerosis Múltiple,
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital
Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen
Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Roci.lopez.ruiz@gmail.com
(R. López Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.015>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier
España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC
BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cerebelopatía por sífilis: una presentación infrecuente de neurolúes



Cerebellar alterations: An infrequent presentation of neurosyphilis

Sr. Editor:

Tras la era de los antibióticos, la prevalencia de la sífilis disminuyó, sin embargo, en la última década va en aumento y se estima en 18 millones de casos en personas con edades entre los 15 y los 49 años¹. La incidencia global es de 1,5 casos por 1.000 personas, con un aumento del riesgo en varones homosexuales². La neurolúes es el término que utilizamos para describir la afectación del sistema nervioso central, la cual puede desarrollarse en cualquier estadio, incluida la fase temprana. Sus manifestaciones abarcan desde neurolúes asintomática, meningitis, sífilis meningovascular, paresia general y tabes dorsal, aunque existen unas formas «atípicas», para describir manifestaciones que no cumplen los criterios clínicos de las formas clásicas³.

Presentamos el caso de un paciente varón, de 52 años, homosexual, con antecedente de sífilis secundaria 7 años antes de la presentación. El diagnóstico fue clínico y con test no treponémico (reagina plasmática rápida [RPR] de 1:138) y treponémico positivos. Se administraron 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica, con criterios de curación al reducir sus títulos de RPR a 1:2, sin embargo, después de 3 años de seguimiento persistió el mismo valor del RPR y, por voluntad propia, no regresó a sus controles periódicos. El paciente acudió a Urgencias por 3 meses de inestabilidad y trastorno de la marcha, con empeoramiento en la última semana, cuando asociaba, además, alteración del lenguaje. La exploración física mostró disartria bulbar leve y dismetría de las 4 extremidades (con predominio de extremidades derechas), así como ataxia de la marcha con lateralización, aumento de la base de sustentación y

test de Romberg positivo, incluso llegó a presentar caída; la motilidad ocular no mostró alteraciones; el resto de la exploración mostró un balance muscular preservado en las 4 extremidades, sensibilidad superficial y propioceptiva normales, y reflejos osteotendinosos presentes y simétricos en las 4 extremidades. A la anamnesis dirigida el paciente niega alteración de esfínteres y dolor neuropático asociados. Se realizó una resonancia magnética craneal y medular que mostró enfermedad vascular crónica de pequeño vaso en ambos hemisferios cerebrales, sin afectación de parénquima cerebeloso ni de cordón medular ni captaciones patológicas con la administración de contraste. El estudio cordonal posterior con potenciales evocados somestésicos fue también normal. El análisis básico de sangre (hemograma, bioquímica, niveles de vitamina B₁₂, niveles de cobre) no mostró alteraciones; los títulos de serologías luéticas fueron RPR de 1:128 y VDRL de 1:64 y la serología para VIH fue negativa. Se realizó una punción lumbar que mostró en el líquido cefalorraquídeo pleocitosis con predominio linfocítico (157 células/mm³), hiperproteínorraquia (57 mg/dL), VDRL positivo a títulos de 1:4 y PCR positiva para *Treponema pallidum*. En el diagnóstico diferencial de un síndrome cerebeloso rápidamente progresivo, cabe incluir las lesiones estructurales cerebelosas (isquémicas, inflamatorias o tumorales), causa infecciosa (VIH, virus de Epstein-Barr o citomegalovirus), enfermedad autoinmune o cuadros paraneoplásicos, que se descartaron en este paciente. Con la orientación diagnóstica de neurolúes de presentación atípica (por clínica sugestiva de afectación cerebelosa, pero sin lesiones parenquimatosas en cerebelo y con estudio de cordones posteriores normal) se inició tratamiento con penicilina cristalina intravenosa durante 14 días. El paciente presentó mejoría clínica a la semana de inicio del tratamiento y en el momento del alta presentó una marcha autónoma, con Romberg negativo.

La reducción en la mortalidad de los pacientes con VIH, secundario a la efectividad del tratamiento antirretroviral, ha generado un aumento en la incidencia de infecciones de transmisión sexual, entre ellas la sífilis. Esto lleva a una reaparición de manifestaciones neurológicas (neurolúes)². Hasta el 4-10% de los pacientes con una sífilis no tratada