

Polydermatomal perineal and gluteal herpes zoster infection in a patient on fingolimod treatment

Infección multimetamérica perineal y glútea por virus herpes zóster en una paciente en tratamiento con fingolimod

Introduction

Fingolimod is a new oral administrated sphingosine 1-phosphate receptor modulator, approved for treatment of multiple sclerosis (MS) patients.^{1,2} There is evidence that fingolimod acts by preventing lymphocyte egress from lymph nodes, spleen and thymus by antagonistic action on the sphingosine 1-phosphate receptors. These receptors regulate proliferation, differentiation, survival, chemotaxis and diapedesis.^{3,4} Although an increase in opportunistic infections has not been documented in clinical trials,^{1,2} current experience suggests that fingolimod might increase the risk of severe herpetic infections. Fatal cases of herpetic infections have occurred in two patients on fingolimod.⁵ Recently, a case of varicella zoster encephalitis and vasculopathy has been reported in a VZV seropositive patient receiving fingolimod.⁶ Usually authors discontinue the novel therapy indefinitely and switch to another disease modulating drug. In all reported cases there was diminished lymphocytes blood count on admission laboratory tests.^{6–8} We present a case of polydermatomal zoster with genital involvement occurring in a MS patient four months after the initiation of fingolimod therapy.

Case report

A 38-year-old woman was admitted to the emergency department because of severe genital and anal pain of one-week duration. The patient was diagnosed with relapsing-remitting MS 12 years before. During the last 6 years she had been receiving interferon switched to fingolimod 4 months before because of continued relapses. She had positive baseline serology for varicella-zoster virus (VZV). The Expanded Disability Scale Score was 3.0. On admission the physical examination revealed temperature of 38 °C and

characteristic vesicular lesions involving the right vulva, perineal and right gluteal regions, corresponding to L1–L2 and S2–S5 dermatomes (Fig. 1a and b). Varicella-zoster virus DNA was detected by polymerase chain reaction testing of vesicular fluid. On admission the total lymphocyte count was 300 per mL. Fingolimod was suspended immediately and intravenous acyclovir was given for 14 days (10 mg per kg every 8 h). Complete lymphocytes recovery (1300 per mL) was observed 7 days later. A maintenance therapy with famcyclovir 500 mg every 12 h was given for two months. Lesions resolved completely in 2 months. One week after discharge the patient initiated treatment with glatiramer acetate, but in less than 8 weeks she presented a new MS relapse characterized by left hemianesthesia, for which high dose methylprednisolone was prescribed during 5 days and 4 weeks taper.

Discussion

This patient developed polydermatomal herpes zoster in the setting of fingolimod-related lymphopenia expected due to intrinsic action of the new drug.^{3,4} The temporal association of VZV infection after the introduction of fingolimod without other predisposing factors suggests a causal relationship between fingolimod and zoster reactivation. The mechanism of facilitation of severe herpes zoster reactivation by fingolimod remains unclear. It could be caused by lowering the peripheral number of specific T cell subtype necessary to control VZV replication.⁹ Until more data are available, a cautious approach might be to determine VZV serology before starting fingolimod, and if the result is negative some authors recommend pre-treatment vaccination.^{2,6,8,10} In the light of the current data we consider prudent to discontinue fingolimod in patients who display any symptoms which may suggest potentially life threatening infectious complications. Moreover, there was one case of reactivation of VZV in a patient treated with fingolimod⁶ who, despite treatment with oral antiviral for zoster, developed severe VZV encephalitis. In the case reported here, intravenous treatment for polydermatomal zoster was started immediately and this could be at least in part responsible for the favourable outcome. Publication of more cases and further registries are needed for better safety assessment.



Fig. 1. Regional grouped herpetiform vesicles upon the erythematous base affecting right vulvar region (a) and right gluteal region (b).

Bibliografía

1. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.
2. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011;10:520–9.
3. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature.* 2004;427:355–60.
4. Soliven B, Miron V, Chun J. The neurobiology of sphingosine 1-phosphate signaling and sphingosine 1-phosphate receptor modulators. *Neurology.* 2011;76:S9–14.
5. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402–15.
6. Ratchford JN, Costello K, Reich DS, Calabresi PA. Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. *Neurology.* 2012;79:2002–4.
7. Gross CM, Baumgartner A, Rauer S, Stich O. Multiple sclerosis rebound following herpes zoster infection and suspension of fingolimod. *Neurology.* 2012;79:2006–7.
8. Uccelli A, Ginocchio F, Mancardi GL, Bassetti M. Primary varicella zoster infection associated with fingolimod treatment. *Neurology.* 2011;76:1023–4.
9. Ricklin ME, Lorscheider J, Waschbisch A, Paroz C, Mehta SK, Pierson DL, et al. T-cell response against varicella-zoster virus in fingolimod-treated MS patients. *Neurology.* 2013;81:174–81.
10. Cervera C. Infections and fingolimod. *Rev Neurol.* 2012;55:227–37.

Michal Maciej Kawiorski*, Elena Viedma-Guiard,
Lucienne Costa-Frossard, Iñigo Corral

*Department of Neurology, University Hospital Ramón y Cajal,
Ctra. de Colmenar Km. 9,100, 28034 Madrid, Spain*

* Corresponding author.

E-mail address: mmkawiorski@gmail.com (M.M. Kawiorski).

28 February 2014 12 April 2014

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.04.007>

Infección por virus de la gripe A (H1N1) 2009 pandémico tratada con oseltamivir y posible asociación con pancreatitis aguda en una paciente de 12 años

2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection treated with oseltamivir and possible association with acute pancreatitis in a 12 years old patient

Sr. Editor:

Las infecciones víricas constituyen una de las causas de pancreatitis aguda en edad pediátrica¹. Existen pocos trabajos que documenten la presencia del virus de la gripe A (H1N1) 2009 pandémico en casos de pancreatitis^{2,3}, y no se han descrito previamente casos relativos a pacientes en edad pediátrica.

Presentamos el caso de una niña de 12 años de edad, con antecedentes de diplejía espástica y asma con sensibilización a neuroalérgenos, que ingresó por proceso febril, con tos y mialgias de 3 días de evolución. La reacción en cadena de la polimerasa del aspirado nasofaríngeo fue positiva para el virus de la gripe A (H1N1) 2009 pandémico. Ante la afectación del estado general y los hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con neumonía lobar, se inició tratamiento con oseltamivir oral (60 mg/12 h, 4,2 mg/kg/día) y cefotaxima intravenosa (150 mg/kg/día, cada 8 h). La paciente quedó afebril en 24 h y mejoró de los síntomas respiratorios sin que requiriera medidas de soporte ventilatorio.

A partir del segundo día de ingreso presentó náuseas y vómitos que se incrementaron paulatinamente, y un cuadro de dolor epigástrico intenso en cinturón, con irradiación hacia la región dorsolumbar. En ese momento se decidió suspender el tratamiento antiviral. Los controles analíticos seriados mostraron la elevación progresiva de la amilasa sérica hasta 230 U/l el quinto día de ingreso, y de la lipasa sérica hasta 435 U/l el séptimo día de hospitalización. De acuerdo con los criterios actuales⁴, se consideró el diagnóstico de pancreatitis aguda ante el cuadro de dolor típico y la elevación de amilasa, con cifras de lipasa 3 veces superiores al límite de la normalidad.

En los controles analíticos no hubo elevación de la proteína C reactiva ni leucocitosis. En los estudios ecográficos no se detectaron lesiones pancreáticas ni coledocistitis. Como tratamiento se pautó analgesia con metamizol, meperidina y rehidratación intravenosa con suero salino fisiológico. Se produjo una mejoría clínica

paulatina, permitiendo reiniciar tolerancia enteral, y se pudo dar de alta a la paciente sin nuevas incidencias a los 10 días. En el control analítico realizado a las 3 semanas del alta se habían normalizado los valores de amilasa y de lipasa séricas.

La infección vírica es una de las causas descritas de pancreatitis aguda, generalmente no complicada⁵. Los virus implicados más frecuentemente son el de la parotiditis, adenovirus, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, hepatitis A, sarampión, rubéola, VIH y Coxsackie. En algunos casos de pancreatitis aguda idiopática el antecedente de síndromes infecciosos previos sugiere una etiología parainfecciosa, muchas veces no demostrable.

En relación al virus de la gripe, se ha observado la afinidad del virus por el tejido pancreático en modelos animales, siendo en estos casos responsable tanto de pancreatitis como desencadenante de diabetes tipo 1⁶. En humanos se ha descrito un número limitado de casos de pancreatitis aguda asociados a gripe A⁷, así como a la nueva variante pandémica de H1N1 del año 2009.

Existen también medicamentos que pueden ser responsables de pancreatitis aguda⁸, sin que quede claro el mecanismo causal en la mayoría de ellos. Se ha comunicado algún caso de pancreatitis en pacientes que habían tomado oseltamivir, sin poder establecer una relación causal⁹. Por su evolución clínica, y al tratarse de un caso aislado, no se puede descartar que en nuestra paciente la pancreatitis fuera secundaria a los fármacos, en concreto oseltamivir, y no directamente al virus de la gripe. La experiencia de otros trabajos, en los que se establecieron asociaciones etiológicas erróneas entre agentes virales y pancreatitis aguda¹⁰, exige interpretar con prudencia los hallazgos clínicos descritos en nuestro caso. Futuras investigaciones podrán definir con más precisión el papel etiológico en la pancreatitis del virus de la gripe A (H1N1) 2009 pandémico o de otras variables, como la terapia con antivirales.

Bibliografía

1. Srinath AI, Lowe ME. Pediatric pancreatitis. *Pediatr Rev.* 2013;34:79–90.
2. Blum A, Podvitzky O, Shalabi R, Simsolo C. Acute pancreatitis may be caused by H1N1 influenza A virus infection. *Isr Med Assoc J.* 2010;12:640–1.
3. Baran B, Karaca C, Soyer OM, Lacin S, Demir K, Besisik F, et al. Acute pancreatitis associated with H1N1 influenza during 2009 pandemic: A case report. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:69–70.
4. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400–15.