

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Progressive multifocal leukoencephalopathy

Andrés Felipe Morcillo Muñoz (1,3), Hernán Andrés Acosta Fajardo (1,3), Michael Andrés Ariza Varón (1,3),
Marta Ramos Romero (2)

RESUMEN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad desmielinizante secundaria a la infección por el virus de John Cunningham, con baja incidencia a pesar de su alta seroprevalencia en la población general. Su principal factor de riesgo es la inmunosupresión, incluyendo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cánceres hematológicos, enfermedades inflamatorias crónicas y medicamentos inmunosupresores sistémicos. Después de la infección primaria, el virus queda latente y por mutaciones en su genoma adquiere la capacidad neuroinvasiva e infecta a los oligodendrocitos, a los que lleva a su destrucción, con el consecuente proceso desmielinizante, mientras se enfrenta a la inmunidad celular del huésped. El diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas secundarias al compromiso encefálico, clásicamente supratentorial, así como la demostración de la presencia de genoma viral o anticuerpos en suero o líquido cefalorraquídeo y hallazgos imagenológicos e histopatológicos de lesiones en la sustancia blanca cerebral. El tratamiento, en general, consiste en la recuperación de la función inmune alterada, con reparos cuando esta se presenta en el contexto de un estado de reconstitución inmune. En este escrito se revisan los aspectos básico-clínicos más relevantes de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: leucoencefalopatía multifocal progresiva; VIH. (DeCS)

SUMMARY

The progressive multifocal leukoencephalopathy is a demyelinating disease secondary to infection to John Cunningham Virus, it has a low incidence despite a high seroprevalence in the general population. The principal risk factor for its development is an immunosuppression, including Human Immunodeficiency Virus infection, hematologic neoplasms, chronic inflammatory diseases and systemic immunosuppressive drugs. After the primary infection, the virus stays in a latent state, acquiring a neuroinvasive capacity following a set of mutations in its genome. After infecting oligodendrocytes it takes them to destruction with the consequent demyelinating process whilst its fight to the host's cellular immune system. The diagnosis is based on a set of clinical findings secondary to encephalic compromise, classically supratentorial, in addition to a demonstration of viral genome or antibodies in serum or cerebrospinal fluid and the presence of diagnostic images and histopathologic findings on the cerebral white matter. Its treatment is based on the enhancement of the disturbed immune function, with the exception of immune reconstitution state where other strategies are applied. In this paper we will review the more relevant basic and clinical aspects of this disease.

KEYWORDS: leukoencephalopathy, progressive multifocal; HIV (MeSH).

(1) Residente de Neurología Clínica, Universidad Nacional de Colombia.

(2) Neuróloga, Universidad de La Sabana, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia.

(3) Grupo de investigación en Neurología de la Universidad Nacional de Colombia (NeuroUnal) Bogotá, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad viral desmielinizante y potencialmente fatal, generada por la reactivación de la infección latente del virus de John Cunningham (VJC), que afecta especialmente los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC), asociado de manera predominante con estados de inmunosupresión (1,2). La primera descripción clínica fue realizada en 1952 por Adams y colaboradores. Posteriormente, en 1958, Astrom y su grupo establecieron la asociación con leucemia linfocítica crónica (LLC) y enfermedad de Hodgkin (EH). Sin embargo, no fue sino hasta 1964 que se logró identificar el agente causal por microscopía electrónica (3). La desmielinización compromete la sustancia blanca encefálica de manera extensa y asimétrica, el tamaño y la evolución de las lesiones son muy variables, ocasionalmente con compromiso de la corteza, el cerebelo, el tallo e incluso la médula espinal (3,4).

EPIDEMIOLOGÍA

El VJC tiene una alta seroprevalencia en la población general, que oscila entre 50% y 80%, con aumento en función de la edad (1,5). A pesar de esto, la incidencia de LMP es baja, aproximadamente 0,3/100 000 personas/año, aunque ha tenido un aumento paulatino por el uso de terapias inmunosupresoras, llegando a ser incluso cuatro veces mayor desde la introducción de estas (3,6). La edad media de presentación es entre los 50 y los 60 años, sin importar el sexo, con una tasa de seroconversión promedio anual de 4,7% (7,8). El retraso en el diagnóstico suele ser un problema importante, calculado entre 40 y 78 días, lo cual incide en la mortalidad de los pacientes (9).

El desarrollo de LMP tiene como principal factor de riesgo la inmunosupresión, se ha asociado con cánceres hematológicos (LLC, EH, linfosarcoma y enfermedad mieloproliferativa), enfermedades inflamatorias sistémicas (tuberculosis-sarcoidosis) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (2,7). Además se asocia con inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia combinada severa, linfopenia de CD4+ idiopática, linfopenia de células CD8+) y tratamientos inmunosupresores para pacientes que padecen enfermedades reumatológicas o desmielinizantes, usuarios de trasplante o quimioterapia (10,11). También se ha descrito en entidades con inmunosupresión humoral como cirrosis, falla renal, ancianos y gestantes (12).

La mayoría de los casos de LMP se presenta en pacientes con VIH (75-80%), previamente a la era antirretroviral afectaba al 10% de estos pacientes. En la actualidad tiene una incidencia de 1/1000 casos, en muchas ocasiones con niveles de linfocitos T CD4+ menores a 200 cel/mL, con un valor medio de 60 cel/mL, pero la enfermedad se puede

presentar con recuentos celulares normales y en el contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) (2,5,6).

El segundo lugar en asociación lo ocupan las neoplasias de progenitores hematopoyéticos (8%), con una prevalencia de 0,07-0,52% (5,7,8). En pacientes con trasplantes, la prevalencia es de 0,7% y la incidencia llega a 1,24/1000 postrasplantados/año (8). Se calcula que las enfermedades reumatológicas pueden representar hasta el 23% de los casos de LMP. La incidencia en lupus eritematoso sistémico (LES) es de 2,4/100 000 personas y en vasculitis autoinmune 10,8/100 000; otras condiciones como artritis reumatoidea, Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis y polimiositis están menos caracterizadas (10,11). En lo referente a los tratamientos inmunosupresores asociados con enfermedades desmielinizantes o inflamatorias, la incidencia varía entre 1/10000 y 1% (4,12). En esclerosis múltiple (EM) esta incidencia depende de la presencia de serología positiva, tratamientos inmunosupresores previos y uso de natalizumab por más de dos años, con aumento de la probabilidad de hasta 11 veces (1,6,13). Los medicamentos asociados con el desarrollo de LMP se resumen en la tabla 1 (12).

FISIOPATOLOGÍA

Hay muchos vacíos en el conocimiento de la fisiopatología de esta condición, sin embargo, cada vez hay más evidencia de los procesos que conllevan el daño de la sustancia blanca y las manifestaciones clínicas secundarias (4,5). El agente causal es un poliomavirus de la familia papovaviridae, del cual hacen parte otros patógenos como el virus BK

Tabla 1. Medicamentos asociados con el desarrollo de PML. Fuente : Autores

Quimioterapéuticos	Alquilantes (ciclofosfamida, dacarbazina), antimetabolitos (azatioprina, fludarabina, metotrexate), otros (mitoxantrona, vincristina, ibrutinib)
Inmunosupresores	Ciclosporina, leflunomida, micofenolato mofetil, tacrolimus, tocilizumab
Corticoides	Todos
Anticuerpos monoclonales	Abatacept, adalimumab, alemtuzumab, bevacizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, etanercept, golimumab, ibrutinomab, infliximab, nivolumab, pembrolizumab, rituximab, trastuzumab
Terapias para esclerosis múltiple	Alemtuzumab, natalizumab, rituximab, ocrelizumab, dimetil fumarato, fingolimod

(nefropatía y cistitis hemorrágica), el virus MC (carcinoma de células de Merkel), el virus KI y el WU (3,14).

El virus de John Cunningham es un virus pequeño, de aproximadamente 45 nm, sin cubierta lipídica, con ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble hélice y aproximadamente 5000 pares de base en su genoma. Está constituido en su mayor parte por proteínas multifuncionales (antígeno T, antígeno T', antígeno t, agno proteína) y proteínas capsulares (VP1, VP2 y VP3) (1,7). Su ácido nucleico se puede dividir en tres regiones: regulatoria, genes tempranos y genes tardíos, con porciones conservadas y variables (sobre todo en el área regulatoria), lo que ha permitido la clasificación del virus en siete genotipos diferentes, a pesar de tener un solo serotipo (2,8). Los subtipos genotípicos 2B/2E se han identificado con relativa frecuencia en Eurasia, mientras que los tipo 1 y 4 se encuentran en Europa y América, lo que genera una alta variabilidad fenotípica, siendo los serotipos 2B/2E los de mayor riesgo para desarrollar LMP (10,14).

La infección primaria es respiratoria u oral durante la infancia (otras vías son transplacentaria o por trasplante) y afecta a las células estromales amigdalinas, linfocitos B y células hematopoyéticas CD34+; posteriormente, hay diseminación a médula ósea y células renales, donde el virus permanece latente para posteriormente, con la inmunosupresión como estimulante, desarrollar cambios genotípicos que le permiten migrar al SNC atravesando barrera hematoencefálica (BHE) (1,8,9). Un ejemplo de esta latencia es la presencia del VJC en la orina en el 30-70% de los portadores asintomáticos, sin embargo, dicha variante al no tener cambios en su ADN, no representa riesgo de infección (10,13). No hay claridad en cuanto a si las mutaciones patogénicas se dan en los tejidos periféricos o en el tejido nervioso, tampoco se conoce si el paso por la BHE se da asociado o no con una célula inmune (3,4).

Una vez en el sistema nervioso, el VJC, por medio de la VP1, se une a receptores serotoninérgicos 5HT_{2a} y de ácido siálico, lo que permite la integración del virus con las células infectadas, predominantemente oligodendrocitos (14,15). También se pueden ver comprometidos astrocitos, neuronas piramidales de la corteza y células granulares del cerebelo (7,8,16). Una vez se da esta interacción, el virus entra en la célula por endocitosis dependiente de clatrina, se dirige al retículo endoplasmático y luego ingresa al núcleo, lo cual posibilita la replicación de su genoma usando la maquinaria del huésped (los factores de transcripción más importantes son NF- κ B, Pur α y YB-1). Con posterioridad, el virus genera lisis de las células infectadas para liberar los viriones (14). La interacción entre AgT/Pur α /YB-1 se considera un sistema de "switch" de regulación temprana de la replicación viral, mientras otras proteínas como NFAT 4, NF- κ B y C/EBP β se han visto implicadas en la regulación tardía de la transcripción (14,17).

La respuesta inmune del huésped ante el VJC es mediada principalmente por linfocitos T CD8+, algunos de ellos con una función específica de ataque contra este, por lo cual se ha asociado su disminución con la mortalidad de estos pacientes (15,16). Suelen atacar regiones de la proteína VP1 como principal objetivo, además, hay participación de la respuesta humoral y la producción de anticuerpos específicos, aunque son menos eficaces. Dentro de este proceso se ha investigado la importancia de STAT1 y de los interferones en el proceso patogénico, y se ha encontrado que la ausencia o mala función de STAT1, al igual que los niveles bajos de CD8+ específicos, se asocian con peor resultado en la enfermedad (8,9,17); también se conoce la respuesta de la microglia con producción de CD80, CD86, CD40 y CD11a, con el fin de desencadenar una respuesta inflamatoria asociada (14,18,19). En el caso de los pacientes con infección por VIH, la proteína Tat de este último aumenta la transcripción del VJC, lo cual podría explicar la alta frecuencia de la enfermedad en este grupo poblacional (2,4,11). Recientemente se ha descrito la presencia de microRNAs, lo que permite la evasión del sistema inmune por parte del virus (14,15).

DIAGNÓSTICO

Hay que tener un alto grado de sospecha clínica, especialmente en pacientes con alteraciones del sistema inmune, sobre todo en su componente celular, más que en el humoral. Hay tres niveles de certeza diagnóstica establecidos, en orden descendente: definitivo, probable y posible. El nivel más alto de certeza requiere confirmación histopatológica mediante biopsia cerebral, la cual tiene en su rendimiento diagnóstico una sensibilidad variable (64-96%), con una especificidad del 100%, sin embargo, conlleva la invasividad de la naturaleza del procedimiento, de manera tal que el proceso diagnóstico en la mayoría de los casos se basará en hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos (12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay un gran espectro en la manera como se puede manifestar la enfermedad en el paciente, incluso siendo algunos casos asintomáticos, en particular al inicio de la enfermedad (12). Los síntomas y los signos corresponden a las áreas del encéfalo afectadas, hemiparesia, ataxia, alteraciones para la marcha, defectos campimétricos visuales, trastornos del habla y del lenguaje, así como alteraciones cognitivas (13). Se debe resaltar que las alteraciones del sistema motor son más frecuentes en pacientes con VIH, en especial la debilidad apendicular, presente hasta en el 73% de los casos, mientras que los trastornos cognitivos se asocian con pacientes con EM en casi la mitad de los casos (48%). En ambos grupos, las crisis epilépticas se presentan

en un tercio de los individuos. No se han reportado manifestaciones mielopáticas ni en los nervios ópticos (10). Cabe anotar que un pequeño porcentaje de los pacientes (7,7%) permanecerá asintomático (10,12); puede presentarse una fase preclínica, hasta nueve meses antes en pacientes con uso de natalizumab; en VIH no se tiene conocimiento. En imágenes se afecta un solo lóbulo en el 68% de los casos, siendo el frontal el más comúnmente afectado (78%), con 40% de las características inflamatorias. No se suele detectar VJC en LCR, por lo cual un porcentaje importante (20%) puede ser subdiagnosticado con respecto a este criterio diagnóstico (14).

AYUDAS DIAGNÓSTICAS

Líquido cefalorraquídeo

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), que es otro pilar fundamental, presenta también una gran variabilidad en su perfil de análisis, de acuerdo con la cual hasta el 70% de los casos puede tener valores normales; por lo general, la celularidad no sobrepasará las 20 células en relación con el estado de inmunocompromiso presente en los pacientes (10).

La detección específica del ADN viral por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 97%; es preciso tener en cuenta que existe una muy mínima posibilidad de falsos negativos, explicada por un bajo número de copias que no alcanza el umbral de detección de la prueba (10-50 copias/ mL), por lo cual en este escenario, con un cuadro clínico compatible, se debe repetir la prueba. También se pueden presentar falsos positivos en pacientes sin un cuadro clínico compatible, aunque en menos del 1% (10,12,13). En relación con lo anterior, se han intentado nuevas herramientas diagnósticas y se ha establecido un índice entre la secreción de anticuerpos IgG específicos contra el VJC en LCR y suero; así, un resultado mayor a 1,5 indica una producción intratecal mayor a la esperada solo por difusión a partir del torrente sanguíneo. También puede ser útil su seguimiento en el tiempo que indique un incremento asociado con el desarrollo de la enfermedad (13).

Imágenes diagnósticas

La resonancia magnética cerebral (RM) es la modalidad diagnóstica más sensible en la detección de cambios asociados con la PML, incluso en la fase preclínica, que puede ser meses (5,2 en promedio) antes del desarrollo de la sintomatología.

Las lesiones afectan en particular la sustancia blanca, con múltiples lesiones que comprometen las fibras de asociación, o “en U”, sin seguir un territorio vascular específico, hipointensas e hiperintensas en imágenes ponderadas en T1 y T2/

FLAIR, respectivamente, en la mayoría de los casos más de 3 cm. Asimismo, tienen bordes mal definidos hacia la sustancia blanca y bien definidos hacia la corteza, que afectan sobre todo los lóbulos frontal y parietal y occipital, pero en las regiones núcleo-basal, cuerpo caloso, tallo cerebral y cerebelo también pueden ser confluentes y típicamente no presentan edema perilesional. En ocasiones, se pueden observar lesiones en la vecindad y en la periferia de una gran lesión de sustancia blanca, con una apariencia estrellada (aparición de vía láctea) (10, 12, 13). En secuencias de difusión, las lesiones presentan un núcleo hipointenso rodeado de un halo hiperintenso, con la respectiva hipointensidad en el mapa de coeficiente aparente de difusión (ADC), lo que indica una restricción verdadera de la difusión de las partículas del agua en la periferia en relación con áreas de actividad de la enfermedad (12,13).

El realce con la administración del medio de contraste es inusual, de presentarse se le confina a la periferia de las lesiones. Se presenta en el 15% de los pacientes con EM y hasta en el 40% de aquellos con VIH, más frecuente en el contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), particularmente con un tipo de realce puntiforme y parcheado, asociado con otros hallazgos como edema perilesional con potencial efecto de masa y progresión de las lesiones previas (10,12,13).

En espectroscopia por RM se muestra un perfil con disminución del pico de N-acetil-aspartato (NAA) y picos aumentados de colina -Cho- y lactato -lac- (13).

Si persisten dudas sobre el diagnóstico, una posibilidad es la biopsia cerebral para el estudio histopatológico, en el cual la evidencia de la triada típica de desmielinización, astrocitos bizarros y núcleos grandes de los oligodendrocitos es característica de la entidad; también se puede asociar con pruebas confirmatorias de la presencia del virus en el tejido (10).

VARIANTES DE LA ENFERMEDAD

De acuerdo con el estado de la respuesta inmune de los pacientes, se configura un espectro de perfiles clínicos y paraclínicos, como se presenta en la tabla 2 (14).

PRONÓSTICO

La historia natural de la LMP se ha caracterizado por seguir un curso insidioso, progresivo y fatal, aunque el pronóstico es variable, según la patología inmunosupresora subyacente y la posibilidad de reconstitución inmunológica de cada paciente en relación con la entidad inmunosupresora causal.

En el caso de la LMP asociada con VIH, el pronóstico ha evolucionado a lo largo del tiempo, de conformidad con

Tabla 2. Variantes de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Fuente : Autores

Variante	Características clínicas	Imágenes diagnósticas	Histopatología
Clásica: dada por la ausencia de respuesta inmune contra el VJC	<ul style="list-style-type: none"> - Forma más común y severa - Asociada con neoplasias hematológicas malignas, en particular leucemia linfocítica crónica, y con el complejo VIH/SIDA no tratado con terapia antirretroviral 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento asincrónico de las lesiones que coalescen y con aparición de nuevas lesiones, hiperintensas en T2/FLAIR en sustancia blanca subcortical y yuxtacortical - Lesiones iso o hipointensas en T1 de manera heterogénea - En los bordes activos hay áreas de restricción a la difusión y con un borde hipointenso en la unión entre la sustancia blanca y la gris en imágenes* de susceptibilidad magnética 	<ul style="list-style-type: none"> -Borde activo con oligodendrocitos edematizados que contienen partículas virales y presentan pérdida de algunas proteínas de la mielina con conservación de los axones -En el centro de la lesión hay pocas células con presencia de mayor pérdida de proteínas de la mielina y axones, además de muchos fagocitos, pocos linfocitos y plasmocitos -También hay aumento del espacio extracelular y gliosis
Inflamatoria: refleja la reversibilidad de la inmunodeficiencia en síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)	<ul style="list-style-type: none"> - Presente en pacientes con VIH tratados con terapia antirretroviral -Asociada con menor mortalidad - En relación con el aumento de CD4 + o disminución de ARN del VIH en asocio con empeoramiento clínico neurológico (SIRI paradójico) o de novo (SIRI enmascarado) 	<ul style="list-style-type: none"> - Se reflejan los cambios inflamatorios con realce con el medio de contraste, hasta en el 87%, edema, 30%, y efecto de masa en 1/4 de los pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> -Infiltrado prominente perivascular inflamatorio linfocítico con predominio de linfocitos T CD8 +, también linfocitos B CD20 + y CD138 +; sin embargo, hay evidencia de menos células infectadas
Iatrogénica: de acuerdo con la inmunosupresión farmacológica, puede presentarse de una forma clásica o como una variante inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> -Los medicamentos más comúnmente asociados con natalizumab y rituximab, siendo 18 los que llevan la alerta de LMP por parte de las agencias reguladoras -El mayor riesgo se da con natalizumab 1 en 1000, aproximadamente. 	<ul style="list-style-type: none"> -Hallazgo particular en casi 3/4 de los pacientes en T2 de hiperintensidades perilesionales que usualmente realzan con el contraste referido con apariencia de vía láctea - Realce con el medio de contraste en el 40%, descrito como punteado, lineal o en anillo 	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta inmune temprana en los espacios perivasculares secundarios a focos de replicación activa del VJC

la introducción de la terapia antirretroviral. Previamente al desarrollo de esta intervención, la supervivencia de los pacientes a un año correspondía, aproximadamente, al 10% (20), en tanto que con la supresión viral y la reconstitución inmunológica efectiva secundarias al uso de la terapia antirretroviral, se han documentado cifras de supervivencia anual hasta del 80% (21). También es importante tener en cuenta que el inicio de esta terapia implica el riesgo de SIRI, ya sea como respuesta paradójica, o como desenmascaramiento. Hoy se desconoce si la asociación LMP-SIRI conlleva un pronóstico distinto a la LMP en contexto de inmunosupresión severa con VIH.

En cuanto a la LMP relacionada con medicamentos biológicos, inmunosupresión farmacológica u oncológica, el pronóstico dependerá de la instauración oportuna del

tratamiento de terapias específicas de acuerdo con cada caso y el retiro de la entidad inmunosupresora causal.

TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento de la LMP es la reconstitución inmunológica, con independencia de la entidad causal, como se detalla a continuación.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA ASOCIADA CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La reconstitución inmune, optimizando la terapia antirretroviral, es la mejor elección terapéutica para los pacientes inmunosuprimidos por VIH, con evidencia clara

de mejoría en la sobrevida a un año. Hasta el momento no hay literatura que relacione algún agente antirretroviral específico con mejores resultados clínicos. El único factor pronóstico en cuanto a mortalidad que se ha documentado es el uso de la terapia antirretroviral con un conteo de CD4 + mayor a 100 células/uL en el momento del inicio de la medicación. El tiempo de inicio de LMP en relación con el inicio de la terapia, la carga viral de VIH o la localización de las lesiones no parecen tener implicaciones pronósticas en cuanto a mortalidad (22), sin embargo, podrían tener implicaciones en otros aspectos como la discapacidad o la progresión radiológica.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA ASOCIADA CON NATALIZUMAB

El natalizumab es un antagonista de la subunidad alfa-4 de las integrinas que evita la migración de linfocitos T a través de la barrera hematoencefálica y compartimentaliza la respuesta celular por fuera del SNC, por lo que es necesario retirarlo para favorecer la reconstitución inmunológica en los pacientes que presentan LMP, no obstante, la vida media del natalizumab después de una infusión es de 11 +/- 4 días, y se requeriría 2 a 3,5 meses para retirar el 95% del medicamento (23), por lo que se ha propuesto la plasmaféresis como alternativa terapéutica para favorecer la reconstitución inmunológica. La evidencia actual en relación con la plasmaféresis es contradictoria, insuficiente, de baja calidad y con importantes limitaciones metodológicas (24). Debido a su plausibilidad biológica, algunos autores recomiendan realizar dicha intervención de manera empírica en cinco sesiones de plasmaféresis, puesto que reduce las concentraciones de natalizumab a menos de 1 ug/mL en > 95% de los pacientes.

Otra alternativa terapéutica en investigación es el uso de filgrastim, un factor estimulante de las colonias de granulocitos utilizado con frecuencia para la reconstitución inmune posterior a la quimioterapia; no obstante, los resultados benéficos de su uso solo se han documentado en un estudio retrospectivo observacional de pocos pacientes (25), por lo que se requiere evidencia de mayor calidad para justificar su uso de rutina.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA ASOCIADA CON OTROS INMUNOSUPRESORES

La evidencia científica es escasa en la ocurrencia y el tratamiento de la LMP relacionada con otros medicamentos inmunosupresores, por lo que la principal medida terapéutica es el retiro o la disminución del agente inmunosupresor, teniendo en cuenta el riesgo/beneficio de esta intervención. Lo anterior, dado que la indicación del uso

de estos medicamentos puede abarcar desde recaídas de las patologías inflamatorias u oncológicas de base, hasta rechazo de órganos trasplantados.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA - SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

La respuesta paradójica asociada con reconstitución inmune en contexto de LMP es una complicación que ocurre con mayor frecuencia en el escenario del paciente con VIH que inicia antirretrovirales (aproximadamente el 20%), así como en el paciente con PML asociado con natalizumab llevado a plasmaféresis o terapia con filgrastim (hasta un 90%) (26).

El tratamiento consiste en instaurar glucocorticoides en altas dosis en aquellos pacientes que presentan deterioro clínico o radiológico con edema cerebral secundario a SIRI. Los mejores desenlaces de la LMP-SIRI se relacionan con el tiempo transcurrido hasta el inicio de los corticoides, mayor tiempo de duración con la terapia, tiempo de retiro de esteroides más prolongado y captación de medio de contraste de las lesiones por LMP-SIRI.

Los esquemas terapéuticos utilizados incluyen metilprednisolona a dosis de 1 g cada día por 5 días, o dexametasona 32 mg cada día dividido en 4 dosis por 2 semanas; en ambos esquemas se prefiere un retiro lento de la dosis de glucocorticoide.

Mientras se administra la terapia con glucocorticoide se debe continuar con el tratamiento para la LMP, es decir, terapia antirretroviral para VIH y plasmaféresis para LMP por natalizumab.

OTRAS TERAPIAS EXPERIMENTALES

En algunos pacientes con patología hematológica y oncológica no se puede controlar la patología, por tanto, tampoco es posible la reconstitución inmune. Ante estas circunstancias se ha propuesto el uso de medicamentos inhibidores de punto de control, como lo son el nivolumab y el pembrolizumab, los cuales inhiben la expresión de la proteína PD-1 expresada en la superficie de los linfocitos T; esta proteína actúa como un regulador de las diferentes líneas celulares del sistema inmune y al permanecer activada de manera crónica puede llevar a supresión de la actividad de los linfocitos T. Las observaciones del uso de estos medicamentos para LMP se han documentado en estudios descriptivos y de un reducido tamaño de muestra (27), de manera que se requiere mayor evidencia para soportar su uso en este escenario.

Otras terapias como el maraviroc, la mefloquina, la mirtazapina, el topotecan, el trasplante alogénico de células

T y la interleucina 7 han sido evaluadas mediante estudios descriptivos sin aleatorización; se requiere evidencia de mayor calidad para poder hacer una recomendación en cuanto a su uso en la práctica clínica.

Los únicos medicamentos que han sido sometidos a ensayos clínicos aleatorizados o estudios prospectivos son la citarabina, el cidofovir y la mefloquina, pero en dichos estudios no se ha documentado beneficio clínico por lo que no se recomienda su uso.

CONCLUSIÓN

La LMP es una complicación infrecuente pero que puede ser grave en pacientes con compromiso inmunológico severo y para la cual no existen tratamientos específicos. No se conocen muchos datos de su fisiopatología, sin embargo, cada vez hay más evidencia de los procesos que conllevan

el daño de la sustancia blanca y las manifestaciones clínicas secundarias. Es vital tener un alto grado de sospecha clínica, especialmente en pacientes con alteraciones del sistema inmune, dado que la variabilidad en la presentación y en la evolución clínica hace difícil su diagnóstico. La detección temprana, idealmente en estadios asintomáticos mediante el reconocimiento de lesiones de la LMP en la RM cerebral, es fundamental para mejorar el pronóstico. La mejor opción de tratamiento es la reconstitución de la función inmunológica. El pronóstico es variable de acuerdo con la patología inmunosupresora subyacente y la posibilidad de reconstitución inmunológica.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

- Corral IC, Quereda C. Cap. 15. The neurological spectrum of HIV infection. En: García-Monco JC. CNS infections. A clinical approach. Vizcaya, España: Springer; 2014. p. 299-327.
- Marra CM. Cap. 19. Human immunodeficiency virus. En: Scheld WM, Marra CM, Whitley RJ. Infections of the central nervous system. Cuarta edición. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014; p. 286-98.
- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's. Principles of neurology. Décima edición. Mc-Graw Hill; 2017.
- Saylor D. Neurologic complications of human immunodeficiency virus infection. Continuum (Minneapolis). 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1397-421. doi: 10.1212/CON.0000000000000647.
- Camporro J, Bruno V, Cammarota A, Del Castillo M, Alessandro L. Espectro clínico de la leucoencefalopatía multifocal progresiva: diferencias y similitudes en pacientes con y sin virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Neurol. 2019;69:152-8. doi: 10.33588/rn.6904.2019040.
- Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, Hakim R, Byström C, Fored M, Olsson T, Brundin L, Montgomery S. The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013. Neurology. 2018;90(6):e498-506. doi: 10.1212/WNL.0000000000004926.
- Sipilä JOI, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Progressive multifocal leukoencephalopathy in Finland: a cross-sectional registry study. J Neurol. 2019;266(2):515-21. doi: 10.1007/s00415-018-09167-y.
- Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Handb Clin Neurol. 2018;152:123-37. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00010-4.
- Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;25;6(6):e618. doi: 10.1212/NXI.0000000000000618.
- Grebenciucova E, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurol Clin. 2018;36(4):739-50. doi: 10.1016/j.ncl.2018.06.002.
- Koralnik IJ. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. UpToDate. 2020. p. 1-25.
- Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current insights. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2019;9:109-21. doi: 10.2147/DNND.S203405.
- Bartsch T, Rempe T, Leyboldt F, Riedel C, Jansen O, Berg D, Deuschl G. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. Eur J Neurol. 2019;26(4):566-e41. doi: 10.1111/ene.13906.
- Cortese I, Reich D S, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021;17(1):37-51. doi: 10.1038/s41582-020-00427.
- Pietropaolo V, Prezioso C, Bagnato F, Antonelli G. John Cunningham virus: an overview on biology and disease of the etiological agent of the progressive multifocal leukoencephalopathy. New Microbiol. 2018;41(3):179-86.
- Takahashi K, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. High expression of JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal leukoencephalopathy tissues and its repressive role in virus replication. PLoS Pathog. 2020;16(4):e1008523. doi: 10.1371/journal.ppat.1008523.
- Khalili A, Craigie M, Donadoni M, Sariyer IK. Host-immune interactions in JC virus reactivation and development of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). J Neuroimmune Pharmacol. 2019;14(4):649-60. doi: 10.1007/s11481-019-09877-8.
- Mockus TE, Netherby-Winslow CS, Atkins HM, Lauver MD, Jin G, Ren HM, Lukacher AE. CD8 T cells and STAT1 signaling are essential codeterminants in protection from polyomavirus encephalopathy. J Virol. 2020;31;94(8):e02038-19. doi: 10.1128/JVI.02038-19.

19. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):467-80. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2018 Jul;17(7):578.
20. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol.* 1998;4(1):59-68. doi: 10.3109/13550289809113482.
21. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, Dulioust A, Pakianather S, Mazet AA, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2011;6(6):e20967. doi: 10.1371/journal.pone.0020967.
22. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Dronda F, Baraia-Etxaburu J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003;36(8):1047-52. doi: 10.1086/374048.
23. Tyler KL, Vollmer TL. To PLEX or not to PLEX in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2017;88(12):1108-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003747.
24. Pham HP, Raju D, Schwartz J. Do we have enough evidence for recommending therapeutic plasma exchange for patients with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Clin Apher.* 2018;33(3):452-3. doi: 10.1002/jca.21617.
25. Stefoski D, Balabanov R, Waheed R, Ko M, Korálnik IJ, Sierra Morales F. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(5):923-31. doi: 10.1002/acn3.776.
26. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology.* 2009;72(17):1458-64. doi: 10.1212/01.wnl.0000343510.08643.74.
27. Muftuoglu M, Olson A, Marin D, Ahmed S, Mulanovich V, Tummala S, Chi TL, Ferrajoli A, Kaur I, Li L, Champlin R, Shpall EJ, Rezvani K. Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2018; 11;379(15):1443-1451. doi: 10.1056/NEJMoa1801540.