

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: enfermedad grave en el paciente inmunosuprimido. Reporte de caso

Progressive multifocal leukoencephalopathy: severe disease in the immunosuppressed patient.
Case report

Juan David Cáceres González (1), Gonzalo Zúñiga Escobar (2), Omaris Vera Vega (3), Santiago Eduardo Amaya Herrera (4), Ana Lorena Abello Padilla (5)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los pacientes con compromiso del sistema inmune pueden desarrollar una enfermedad neurológica incapacitante e incluso mortal, como lo es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) producida por el virus de John Cunningham (JC).

PRESENTACIÓN DEL CASO: Se presenta el caso de un hombre de 26 años con diagnóstico reciente de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentó síntomas constitucionales, déficit neurológico progresivo por hemiparesia espástica izquierda, disminución de la agudeza visual y cambios comportamentales. En las imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebral contrastada se encontró afectación subcortical difusa de la sustancia blanca con compromiso de las fibras en U que, correlacionado con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus JC en LCR, confirmó el diagnóstico de LMP.

DISCUSIÓN: La LMP puede manifestarse por medio de síntomas cognitivos usualmente imperceptibles para el clínico, pero también como déficit sensorio-motor y visual que se puede corroborar en las IRM al identificar las lesiones típicas en la sustancia blanca, o bien por medio de detección del virus por PCR en líquido cefalorraquídeo. El manejo específico de la causa que desencadenó la inmunosupresión sigue siendo el pilar de tratamiento.

CONCLUSIÓN: La mínima sospecha diagnóstica en aquellos pacientes con factores de riesgo y manifestaciones clínicas concordantes con la enfermedad debe llevar a que se confirme el diagnóstico y que se inicie prontamente el manejo terapéutico en búsqueda de restablecer la respuesta inmune.

PALABRAS CLAVE: Huésped inmunocomprometido, leucoencefalopatía multifocal progresiva, VIH, virus JC. (DeCS).

ABSTRACT

INTRODUCTION: Patients with immunocompromised or weakened immune system can develop a disabling and even life-threatening neurological disorder such as progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) caused by John Cunningham (JC) virus.

CASE PRESENTATION: We present the case of a 26-year-old man with a recent diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection who presented constitutional symptoms, progressive neurological deficit due to left spastic hemiparesis with decreased visual acuity and behavioral changes. The brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) showed diffuse subcortical involvement of the white matter including the U-fibers,

- (1) Residente de Medicina Interna, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
- (2) Profesor titular de Neurología Clínica, docente del Departamento de Neurología, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
- (3) Especialista en Neurología Clínica y en Epidemiología, profesora ad honorem de la Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
- (4) Residente de Radiología, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
- (5) Especialista en Radiodiagnóstico y Neurorradiología Diagnóstica, docente de la Sección de Radiodiagnóstico, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia; Imágenes San José.

Contribución a los autores: JDCG.: *escritura del artículo*. GZE., OVV.: *escritura del artículo y correcciones*. SEAH, ALAP.: *escritura del artículo y aporte de lectura de imágenes*.

Recibido 20/1/22. Aceptado: 20/11/22.

Correspondencia: Juan David Cáceres González, caceres.juan@correounivalle.edu.co

which, correlated with a detection of JC virus DNA by polymerase chain reaction (PCR) cerebrospinal fluid, confirmed the diagnosis of PML.

DISCUSSION: PML can range from subtle cognitive impairment imperceptible to the clinician to sensory-motor deficits and visual disturbances that can be corroborated in MRI by identifying the typical lesions in the white matter or by detecting the virus by PCR in cerebrospinal fluid. The specific management of the cause that triggered the immunosuppression continues to be the mainstay of treatment.

CONCLUSION: At the minimum diagnostic suspicion in patients with risk factors and clinical manifestations consistent with the disease should proceed to confirm the diagnosis and promptly immune reconstitution.ñ

KEYWORDS: Immunocompromised host, Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal; JC virus; HIV. (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad inusual del sistema nervioso central causada por el virus de John Cunningham, o también conocido como virus JC, que puede llegar a ser fatal o producir secuelas neurológicas incapacitantes en población con compromiso prolongado y profundo del sistema inmune (1).

Presentación del caso

Paciente masculino de 26 años con diagnóstico reciente de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estado inmunológico C3, con una carga viral de 66.343 copias/ μ L y recuento de linfocitos CD4 + de 19/ mm^3 . El paciente, sin manejo con terapia antirretroviral, asistió al servicio de urgencias por cuadro de 3 meses de evolución de pérdida inexplicada de 10 kg de peso, hemianopsia homónima izquierda de instauración gradualmente progresiva y compromiso motor de sus extremidades superior e inferior izquierdas. Una semana antes de la consulta, presentó cefalea holocraneana insidiosa, pulsátil, de intensidad progresiva asociada con emesis y cuadro confusional con desorientación espacio-temporal y lenguaje intermitente e incoherente. A la revisión por sistemas, presentaba desde hacía 6 meses tos húmeda con expectoración amarillenta no asociada con hemoptisis, disnea ni fiebre.

Al examen físico de ingreso institucional, el paciente se encontraba en regulares condiciones generales, delgado, con atrofia muscular, hemodinámicamente estable, afebril, sin signos de dificultad respiratoria y con fluctuación del estado de conciencia entre estados de alertamiento, confusión y somnolencia. Además, se mostró poco colaborador y en ocasiones se tornaba hostil con el examinador. Estaba orientado en persona, aunque desorientado en tiempo y espacio, hipoproxésico, con pobre producción ideoverbal, bradipsíquico, bradilálico, con prosodia conservada y sin disartria. La praxis y la gnosia no presentaron alteración. El juicio, el raciocinio, el cálculo, la abstracción y la cognición se encontraron alterados. Antes de su ingreso al hospital se había documentado la existencia de una hemianopsia

homónima izquierda, objetivada al examen semanas atrás, cuando el paciente aún preservaba un estado de conciencia coherente y obediente. Su fondo de ojo no presentaba alteraciones, las pupilas se encontraban simétricas y fotorreactivas, en tanto que los movimientos oculares no tenían limitaciones aparentes. Se evidenció también hemiparesia izquierda, fuerza 1/5 en miembro superior y 3/5 en miembro inferior. Los reflejos musculotendinosos exhibieron hiperreflexia en hemicuerpo izquierdo y marcha espástica. La respuesta plantar izquierda fue extensora y la derecha neutra. No se hallaron signos de irritación meníngea.

Ante el cuadro clínico y los hallazgos descritos en el examen físico se realizó una imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral contrastada (figuras 1-3) en la cual se documentó la presencia de hiperintensidades extensas a nivel subcortical que comprometían la sustancia blanca hemisférica cerebral derecha con una distribución en los lóbulos frontal, parietal y temporal. Adicionalmente, se observó compromiso de la sustancia blanca en la región frontotemporal izquierda que comprometía las fibras en U. No se identificaron áreas de sangrado ni tampoco la presencia de masas ni realces anormales con el medio de contraste.

Se hicieron múltiples estudios para identificar causas etiológicas del cuadro neurológico del paciente, como un hemograma completo que evidenció la presencia de anemia leve microcítica hipocrómica regenerativa, linfopenia y trombocitosis con perfil de ferrocínica sugestivo de enfermedad crónica; los electrolitos no presentaron alteraciones, la función hepática y renal se mostraron conservadas, los hemocultivos resultaron negativos, y el perfil de coinfecciones en suero fue negativo (tabla 1).

Se llevó a cabo un estudio completo de líquido cefalorraquídeo (LCR) que reveló lo siguiente: líquido incoloro, presión de apertura de 3 cm de agua, sin pleocitosis, hipoglucorraquia ni hiperproteinorraquia; se descartó la existencia de patología infecciosa bacteriana o viral por medio de Film Array, gram negativo, KOH negativo, baciloscopia negativa, tinta china negativa, VDRL no reactivo; se postuló una impresión diagnóstica de LPM y se solicitó el estudio la

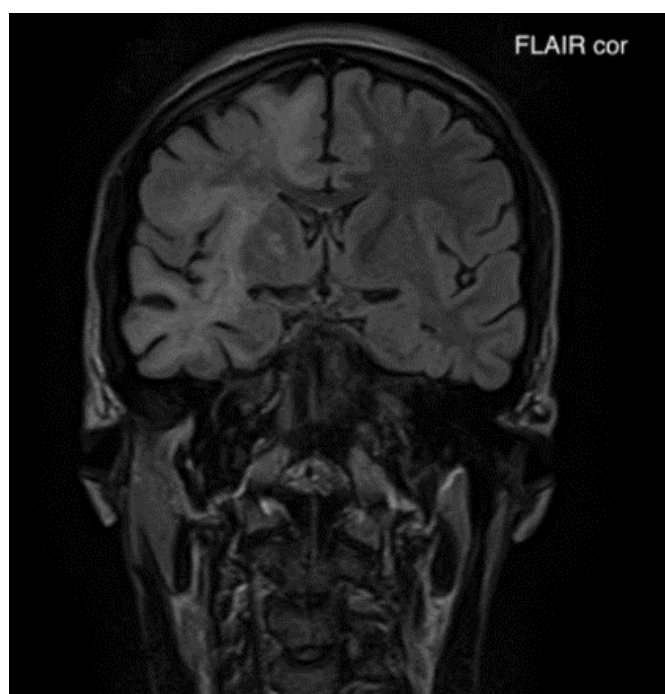


Figura 1A. Imagen de resonancia magnética cerebral contrastada corte coronal en secuencia FLAIR: Lesiones hiperintensas de extenso compromiso de la sustancia blanca subcortical difusa bilateral de predominio derecho en lóbulo frontal, parietal y temporal.

Fuente: autores (Cortesía Hospital Universitario del Valle – Imágenes San José)



Figura 1B. Imagen de resonancia magnética cerebral contrastada corte coronal en secuencia T1 al mismo nivel de la figura 1A: Lesiones hipointensas de extenso compromiso de la sustancia blanca subcortical difusa bilateral de predominio derecho en lóbulo temporal.

Fuente: autores (Cortesía Hospital Universitario del Valle – Imágenes San José)

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus JC en LCR, cuya positividad confirmó finalmente este diagnóstico.

Por el antecedente de haber presentado síntomas respiratorios de larga data, se realizó una tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax, la cual reportó la presencia de múltiples micronódulos y áreas en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares; se descartó por tanto infección por tuberculosis mediante la realización de GeneXpert MTB/RIF en esputo por fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar, cuyo resultado fue negativo. Se consideró la posibilidad de un cuadro de neumocistosis, sin criterios indicativos del requerimiento de corticosteroides, por lo que se inició manejo con trimetoprim / sulfametoxazol a una dosis de 15 mg/kg/día repartido en 3 dosis diarias durante 21 días.

Al descartar otras coinfecciones, se formuló terapia antirretroviral con tenofovir disoproxil-fumarato 300 mg/emtricitabina 200 mg/día y dolutegravir 50 mg/día. En la estancia hospitalaria se brindó al paciente control sintomático con analgesia parenteral y terapia físico-ocupacional. Luego de comprobarse que había tolerancia a la terapia farmacológica, se dio egreso para continuar seguimiento ambulatorio por infectología y neurología clínica.

Posteriormente, a las 2 semanas de su egreso, el paciente reingresó por cuadriparesia progresiva y pérdida total de su agudeza visual bilateral; la evaluación por oftalmología descartó la existencia de retinopatía por VIH o por otras infecciones oportunistas. El paciente tuvo crisis epilépticas con irradiación bilateral, asociadas con postura tónica y movimientos clónicos generalizados. Adicionalmente, presentó neumonitis por broncoaspiración y bacteriemia por *Staphylococcus epidermidis*, por lo que requirió manejo antibiótico de amplio espectro y oxígeno suplementario a alto flujo por sistema venturi. A los 30 días del ingreso, después de una evolución tórpida, presentó descompensación hemodinámica y respiratoria por lo cual finalmente falleció.

DISCUSIÓN

La infección por el virus JC se ha descrito ampliamente en la población general desde su primer aislamiento en 1971. Hace parte de la familia Polyomaviridae sin envoltura y con ADN de doble cadena (2). Se ha establecido que es un virus ubicuo que se asocia con una infección asintomática adquirida comúnmente desde la infancia, la cual puede persistir latente por un largo periodo en diferentes tejidos

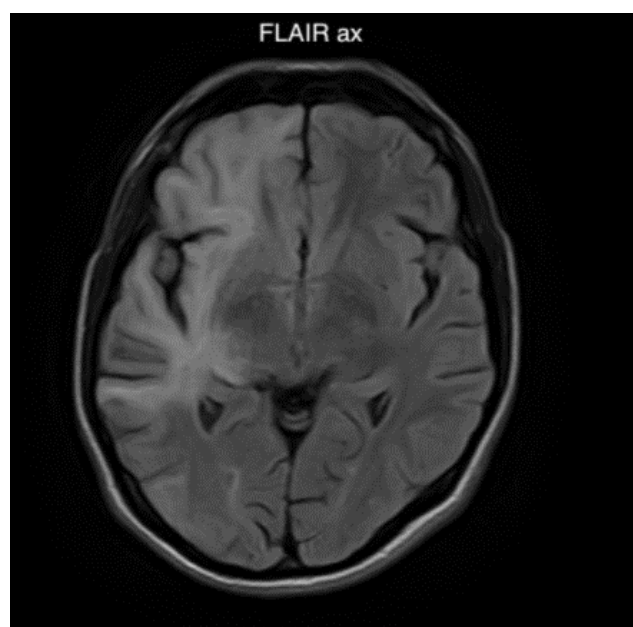


Figura 2: Imagen de resonancia magnética cerebral contrastada corte axial en secuencia FLAIR: Lesiones hiperintensas asimétricas de la sustancia blanca subcortical difusa de predominio derecho, con compromiso en fibras en U yuxtacorticales. No genera efecto de masa ni realce con el medio de contraste.

Fuente: autores (Cortesía del Hospital Universitario del Valle – Imágenes San José).

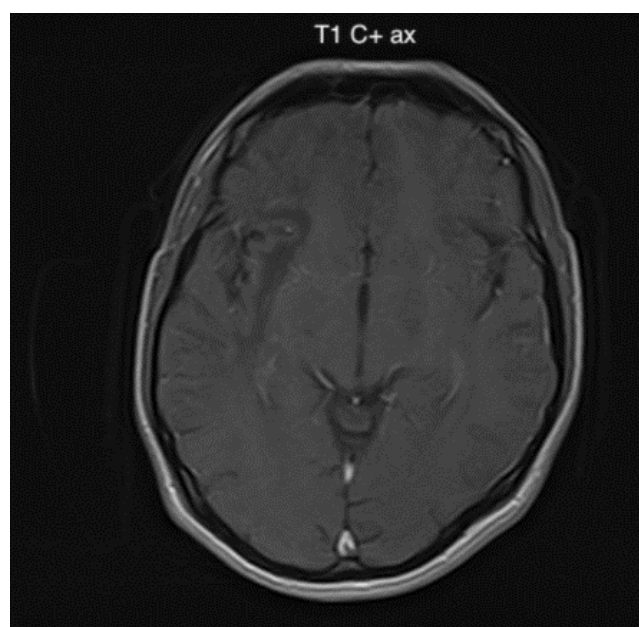


Figura 3: Imagen de resonancia magnética cerebral contrastada corte axial en secuencia T1 al mismo nivel de la figura 3B: Lesiones hipointensas de extenso compromiso de la sustancia blanca subcortical difusa de predominio derecho. No genera efecto de masa ni realce con el medio de contraste.

Fuente: autores (Cortesía del Hospital Universitario del Valle – Imágenes San José)

Tabla 1. Paraclínicos de perfil infeccioso

	Resultado	Rango de referencia
AC VHA	0,66	No reactivo <20
AgsHb	0,13	No reactivo <0,9
Anti-core HBC	1,86	No reactivo 1,2-4,8
Anti-HBS	6 mUI/MI	No reactivo <8 mUI/mL
AC VHC	0,03	No reactivo <0,9
RPR	0,06	Negativo <0,8
IgG CMV	130,9 UI/mL	Negativo <14 UI/mL
IgM CMV	0,09 UI/mL	Negativo <22 UI/mL
IgG para Toxoplasma	0,5 UI/mL	Negativo < 8 UI/mL
IgM para Toxoplasma	0,3 UI/mL	Negativo < 8 UI/mL
Antígeno sérico Cryptococcus	Negativo	Negativo
Coloración Romanowsky	Negativo	Negativo
Tuberculina	0 mm	0-5 mm
Hemocultivos #2	Negativo	Negativo
Cultivos para micosis profunda	Negativo	Negativo

AC VHA: anticuerpos contra el virus de hepatitis A, AgsHb: antígeno de superficie de hepatitis B; Anti-core HBC: anticuerpos totales contra el core de hepatitis B; Anti-HBS: anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B; AC VHC: anticuerpos contra el virus de hepatitis C; RPR: reagína plasmática rápida; IgG CMV: inmunoglobulina G contra citomegalovirus; IgM CMV: inmunoglobulina M contra citomegalovirus.

Fuente: autores (Por cortesía del Hospital Universitario del Valle)

u órganos de huéspedes sanos: riñones, médula ósea, tejido linfoide o sistema nervioso central (1,2). En ciertos casos, cuando el paciente se torna susceptible, secundariamente a un trastorno profundo de su inmunidad celular, se produce una reactivación del virus JC, con consecuente lisis de los oligodendrocitos del cerebro y desmielinización secundaria, lo que da lugar a las graves manifestaciones neurológicas de la LMP (3,4).

Se reconoce a la infección por VIH y la profunda inmunosupresión que puede generar como una asociación directa con el desarrollo de esta enfermedad; el 50-80% de los casos de LMP se asocia con la infección por VIH, a pesar de la instauración de la terapia antirretroviral a finales del siglo XX (5). Al parecer, de acuerdo con estudios *in vitro*, se ha demostrado que la proteína Tat del VIH promueve la transcripción y replicación del virus JC, lo que conlleva su reactivación secundaria (6).

Los factores de riesgo para el desarrollo de LMP, no asociados con la infección por VIH (25-30% de los casos restantes) se distribuyen en: 10% en pacientes con neoplasias hematológicas tipo linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi y leucemia linfoblástica crónica; 10% en pacientes trasplantados, con enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades reumatológicas, y en un 5% en usuarios de anticuerpos monoclonales como el natalizumab (3).

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con LMP son muy variables y dependen de la localización de las lesiones a nivel encefálico. Pueden producirse trastornos cognitivos o comportamentales, déficits sensitivos o motores, alteración en la marcha, trastornos del lenguaje, cambios visuales, cefalea o crisis epilépticas (1,2,4,7). Además, infrecuentemente, las lesiones desmielinizantes pueden comprometer la médula espinal y el nervio óptico sin generar una expresión clínica secundaria. Con menor frecuencia se han descrito cuadros clínicos atípicos como la neuropatía celular granulosa del cerebelo, la encefalopatía fulminante o la meningitis (1,4).

Por medio de la IRM cerebral contrastada, especialmente en la secuenciación potenciada en T2 y recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR por sus siglas en inglés), fue posible identificar las lesiones típicas de la enfermedad. Se trata de lesiones múltiples bilaterales, hiperintensas, asimétricas, de morfología irregular, que comprometen la sustancia blanca subcortical y juxtacortical del cerebro, incluyendo las fibras en U, delineando los bordes de la corteza sin producir efecto de masa ni realce con el medio de contraste (3,8,9). En la secuenciación potenciada en T1 estas lesiones se presentan hipointensas.

En un pequeño subgrupo de pacientes se puede observar una LMP inflamatoria, secundaria al síndrome inflamatorio

de reconstitución inmune (SIRI); en estos casos se puede visualizar un punteado perilesional en la sustancia blanca cerebral, conocido como patrón de apariencia de “vía láctea”, que presenta realce al medio de contraste, edema y efecto de masa (1,8).

Con base en el cuadro clínico del paciente gradualmente progresivo de hemianopsia homónima izquierda, hemiparesia izquierda, cefalea, alteración de las funciones mentales y de la conciencia, los hallazgos imagenológicos por resonancia magnética cerebral, la realización de estudios diagnósticos etiológicos diferenciales y la detección del ADN del virus JC por PCR en el LCR, se determinó el diagnóstico definitivo de LMP, cumpliendo los criterios emitidos por la Academia Americana de Neurología (10).

El citoquímico de LCR puede presentar poca celularidad o hiperproteínoorraquia; aun así, resultados dentro de los parámetros de normalidad no descartan la enfermedad (2). Por tanto, en caso de una sospecha diagnóstica presuntiva sin el aislamiento del ADN del virus (a pesar de la alta sensibilidad y especificidad de la PCR), la prueba correspondiente puede ser repetida en LCR después de 24-48 horas. Se puede llevar a cabo una biopsia cerebral que permita confirmar la tríada histopatológica de la enfermedad, consistente en desmielinización multifocal, astrocitos con núcleos lobulados irregulares y oligodendrocitos con núcleos hiper cromáticos alargados (11).

Siempre se debe evaluar los diagnósticos diferenciales en el paciente inmunosuprimido, como lo son la toxoplasmosis cerebral, la encefalitis por varicela zóster o citomegalovirus y el linfoma del sistema nervioso central. De ahí la importancia de un adecuado enfoque diagnóstico, con ayuda de paraclínicos en suero y en LCR, para una detección temprana y una intervención oportuna (2).

Las estrategias de tratamiento se basan en restablecer la inmunidad por medio del inicio temprano de los agentes antirretrovirales en pacientes con VIH. Se debe incluir idealmente el maraviroc, por su efecto antiinflamatorio y buena penetración al sistema nervioso central; en el caso de una LMP asociada con SIRI o en casos de esclerosis múltiple en tratamiento con natalizumab, se debe discontinuar la terapia instaurada y ofrecer esteroides o plasmaféresis (12). En la actualidad no se han desarrollado tratamientos antivirales específicos contra el virus JC que mejoren la supervivencia o reduzcan la discapacidad neurológica de estos pacientes; se están desarrollando algunas terapias que podrían ser promotoras hacia el futuro: inmunoterapias con células T específicas contra el virus o inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1, como el pembrolizumab y el nivolumab, respectivamente (4,13). Asimismo, se deben brindar cuidados sintomáticos y de soporte para la rehabi-

litación integral de estos pacientes con la participación de un equipo multidisciplinario (2).

El pronóstico es muy pobre cuando no hay un tratamiento oportuno; se alcanzan tasas de mortalidad hasta del 91%. Hoy en día, con la introducción de la terapia anti-retroviral, la supervivencia a un año ha pasado de ser de un 10% a un 55%; no obstante, la recuperación funcional completa no es posible en la mayoría de estos pacientes, quienes con frecuencia presentan secuelas neurológicas irreversibles (4,14).

CONCLUSIONES

A pesar de que la infección por el virus JC se puede identificar en gran parte de la población general, se asocia con poca frecuencia a manifestaciones clínicas y neurológicas devastadoras en personas expuestas a inmunosupresión severa. Estos pacientes desarrollarán una enfermedad poco frecuente, pero con altas tasas de morbilidad como lo es la LMP. Ante el deterioro neurológico progresivo y

catastrófico que presentó el paciente, surgió la necesidad de recordar esta enfermedad. De ahí la importancia de siempre tener la sospecha de esta patología en sujetos con claros factores de riesgo, manifestaciones neurológicas bien reconocidas y hallazgos imagenológicos característicos; se debe procurar la detección temprana del ADN del virus en el LCR para que, con la confirmación diagnóstica correspondiente, se pueda dar inicio a un manejo terapéutico temprano, en aras de la recuperación de la inmunidad sistémica comprometida.

Agradecimientos

A la Universidad de Valle, al Departamento de Medicina Interna, Neurología y Radiología por incentivar el aprendizaje académico.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17, 37-51.
2. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:123-37.
3. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019;9:109-21.
4. Harypursat V, Zhou Y, Tang S, Chen Y. JC Polyomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome: a review. *AIDS Res Ther* 2020;17:37.
5. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, et al; EuroSIDA Study Group. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol*. 2004;55(3):320-8.
6. Daniel DC, Kinoshita Y, Khan MA, Del Valle L, Khalili K, Rappaport J, Johnson EM. Internalization of exogenous human immunodeficiency virus-1 protein, Tat, by KG-1 oligodendrogloma cells followed by stimulation of DNA replication initiated at the JC virus origin. *DNA Cell Biol*. 2004;23(12):858-67.
7. Moulignier A, Leclerc A. Complications neurologiques de l'infection par le virus JC : revue générale [Neurological complications of JC virus infection: A review]. *Rev Med Interne*. 2021;42(3):177-85.
8. Sakai M, Higashi M, Fujiwara T, Uehira T, Shirasaka T, Nakanishi K, et al. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice. *Jpn J Radiol*. 2021;39(11):1023-38.
9. Abrão CO, Silva LRMD, Souza LCS, Bisso NM, Turchi MD, Guilarde AO. AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;54:e02522020.
10. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.
11. Del Valle L, Piña-Oviedo S. Human polyomavirus JCPyV and Its role in progressive multifocal leukoencephalopathy and oncogenesis. *Front Oncol*. 2019;9:711.
12. Summers NA, Kelley CF, Armstrong W, Marconi VC, Nguyen ML. Not a disease of the past: a case series of progressive multifocal leukoencephalopathy in the established antiretroviral era. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019;35(6):544-52.
13. Clifford DB. Hope for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):589-91.
14. Casado JL, Corral I, García J, Martínez-San Millán J, Navas E, Moreno A, Moreno S. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(2):179-87.