

## MONOPARESIA EN PACIENTE VIH: UN CASO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Dra. Silvia Alcalde López<sup>1</sup> / Dra. Teresa Fernández Letamendi<sup>2</sup> / Dra. Elena Lamban Ibor<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico Adjunto de Urgencia Hospitalaria. Hospital de Jaca. Huesca

<sup>2</sup> Médico Adjunto de Urgencia Hospitalaria. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

<sup>3</sup> Médico Adjunto de Medicina Interna. Hospital de Alcañiz. Teruel

### RESUMEN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus John Cunningham (virus JC), que suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente

### PALABRAS CLAVE

Leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus JC, infección VIH

### ABSTRACT

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease of course subacute or chronic which affects the subcortical white matter of central nervous system and it's caused by an opportunistic papovavirus, John Cunningham virus (JC virus), which is usually present in the general population, but only when the immune system is weakened causes PML. It is a rare but serious disease, which can lead to death or severe disability of the patient

### KEYWORDS

Progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus, HIV infection

### INTRODUCCIÓN

La afectación del sistema nervioso central (SNC) en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una complicación tan frecuente que se han descrito lesiones encefálicas en las necropsias del 80% de los pacientes que mueren de sida<sup>1</sup> La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante de curso progresivo y evolución rápidamente fatal que afecta al 1-8% de los pacientes con sida y que se debe a la infección de los oligodendrocitos por el papovirus JC (VJC)<sup>2-3</sup>.

Es la cuarta causa de lesión del sistema nervioso central (SNC) en estos pacientes. La aparición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha motivado un incremento de al menos 20 veces la prevalencia, y ésta ha seguido un curso paralelo a la infección por VIH. Se trata de

una enfermedad frecuentemente fatal a corto plazo; se han observado supervivencias prolongadas en pacientes bajo tratamiento con TARGA (terapias antiretrovirales de gran actividad 17-48 meses)<sup>3</sup>.

Hasta hace pocos años el diagnóstico se basaba en criterios histopatológicos de biopsias cerebrales estereotáxicas. Giesen et al plantearon en 1997 cinco criterios diagnósticos de los cuales es necesario que se cumplan cuatro para llegar al diagnóstico de la enfermedad sin estudios histopatológicos<sup>4</sup>.

### CASO CLÍNICO

Varón de 53 años, sin antecedentes de interés, que acude a servicio de urgencias por presentar desde hace 10 días sensación de pérdida progresiva de fuerza en extremidad superior izquierda. No re-

fiere alteraciones de sensibilidad ni parestesias. No alteraciones visuales ni disartria. Al principio el paciente relacionó clínica con el hecho de dormir sobre esa extremidad.

Exploración Física: Tensión arterial 117/73, Frecuencia Cardíaca 76 l.p.m, Temperatura 36,1°C, Saturación de Oxígeno 97% basal. Consciente y orientado, normohidratado y normocoloreado. Eupneico Auscultación Cardiopulmonar: tonos rítmicos sin soplos audibles, normoventilación bilateral.

Exploración neurológico: pupilas isocóricas y normorreactivas. Pares craneales sin alteraciones. Extremidades inferiores: Fuerza 5/5, sensibilidad conservada. Extremidad superior derecha: Fuerza 5/5 y sensibilidad conservada. Extremidad superior izquierda: Fuerza 4/5 a nivel distal (muñeca y dedos), 5/5 a nivel proximal. Sensibilidad conservada. Incapacidad para la flexo-extensión de dedos. Incapacidad para movilización espontánea de muñeca izquierda. Romberg negativo.

Orofaringe : leucoplasia oral

En urgencias se solicitan pruebas complementarias:

-Analítica: Hemograma: 3700 leucocitos, Hemoglobina 15,5 mg/dl, Hematocrito 45%, plaquetas 139000, VSG 39. Hemostasia con parámetros dentro de normalidad. Bioquímica: creatinina 0,75, albúmina 4.1, GT 26, GOT 15, GPT 22 -Radiología de Tórax: sin hallazgos pleuroparenquimatosos de evolución aguda -ECG: Ritmo sinusal sin alteraciones de repolarización

-TC Cerebral (Fig. 1): lesiones subcorticales-yuxtacorticales sugestivas de isquemia crónica.

El paciente queda ingresado a cargo del servicio de Neurología para continuar estudio de focalidad neurológica congruente sugestiva de isquémica en paciente sin factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Durante su estancia en planta se solicita:

-Analítica: Hemograma: 3700 leucocitos, Hemoglobina 15,5, Hematocrito 45%, plaquetas 139000, VSG 39, Hemostasia normal. Linfocitos CD4.80/mm<sup>3</sup>. Bioquímica LCR: Células 0, ADA 2.4, Glucosa 0,59/0,88, Proteínas 0,59.

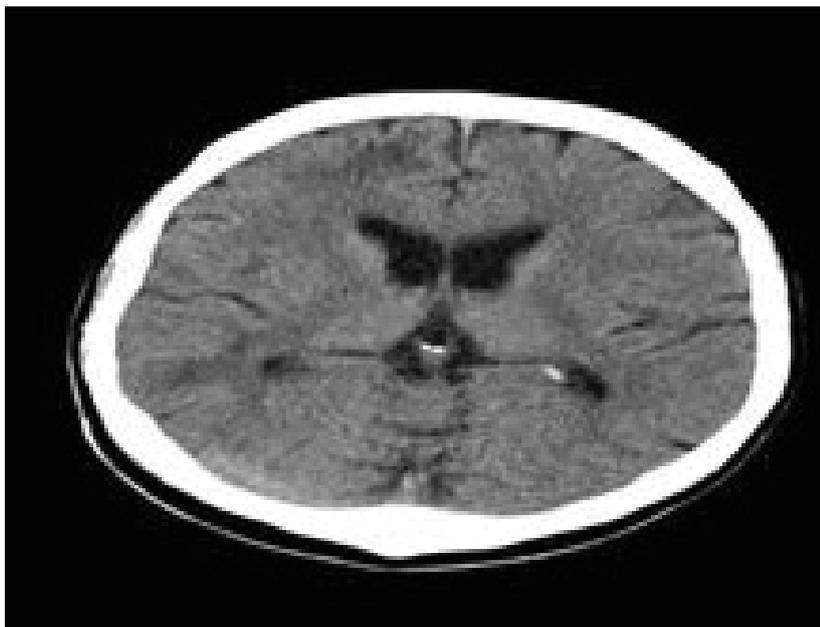


Fig. 1.

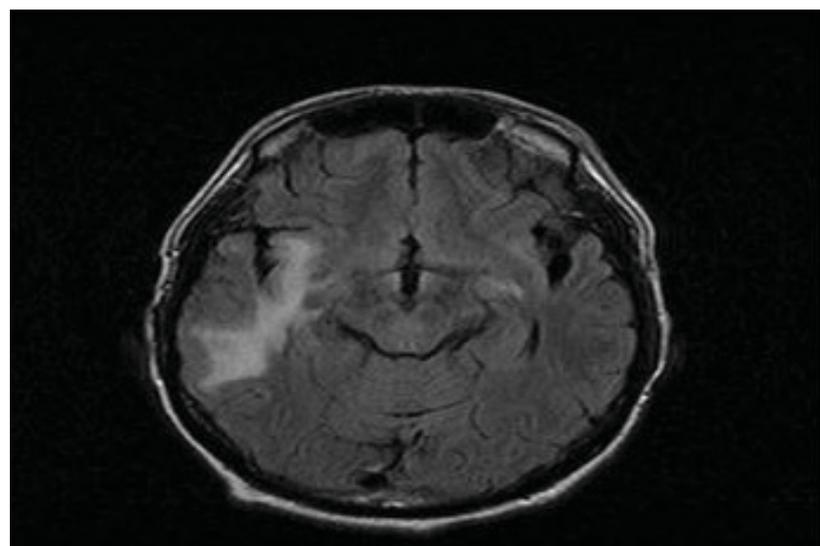


Fig. 2.

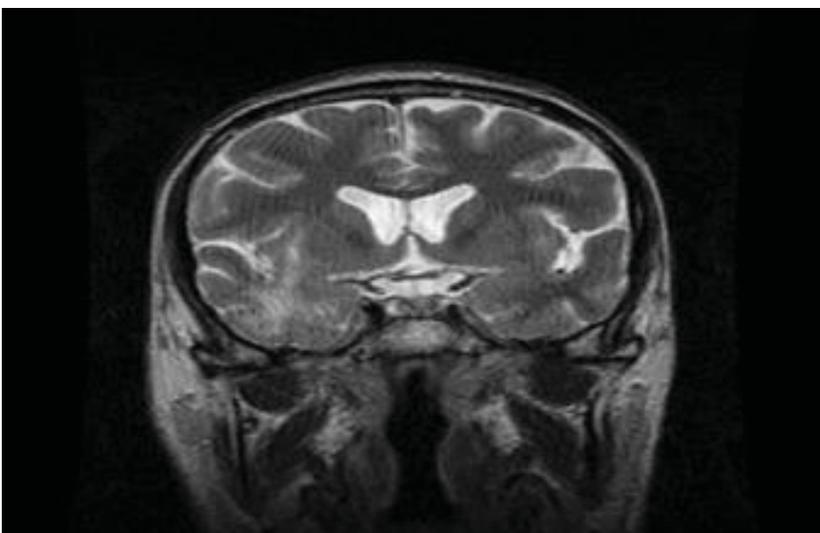


Fig. 3.

-Microbiología: Serologías: VIH positivo, viremia 293243, HBAg positivo, AntiHBe positivo; VHC negativo, Lues negativo; HTLV I+II negativo, Hemocultivos negativos.

LCR: Cultivo negativo, DNA herpes negativo, Poliomavirus JC positivo(130 c/ml), Ag criptococo negativo. DNA virus hepatitis B Negativo, DNA citomegalovirus negativo.

-Holter: sin hallazgos específicos

-ECO Doppler troncos supraaórticos: normal.

-RNM Cerebral (Fig. 2 y 3): Afectación de sustancia blanca parcheada bilateral, más extensa frontotemporal derecha sin efecto masas con leve engrosamiento de la corteza frontal derecha; posible leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Ante la sospecha de leucoencefalopatía de probable origen infeccioso-inflamatoria se solicitó colaboración con Servicio de Infecciosos que inició tratamiento antiretroviral con buena tolerancia siendo dado de alta manteniendo déficit focal en mano izquierda, con diagnósticos de:

-Leucoencefalopatía multifocal progresiva (Infección por virus JC)

-Infección por VIH estadio C3

-Leucoplasia oral.

Desde el diagnóstico la evolución, a pesar del tratamiento, fue tórpida con deterioro progresivo de nivel de conciencia, alteración motora progresiva con trastorno de la marcha inicial y otras funciones hasta producirse exitus en tres meses.

## DISCUSIÓN

La LMP es una enfermedad causada por la infección del SNC por el virus JC, que destruye de manera selectiva los oligodendrocitos y causa la desmielinización de la sustancia blanca cerebral. Se considera una complicación mayor de los pacientes infectados por VIH, de manera que un 5-10% de los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) desarrollan LMP3.

También se observa en pacientes con trasplantes de órgano sólido o médula ósea, y más recientemente, en pacientes bajo tratamientos inmunomoduladores, sobre todo con ciertos anticuerpos monoclonales, como natalizumab, rituximab, infliximab y efalizumab.

El cuadro clínico de la enfermedad es progresivo y subagudo, se desarrolla en semanas; los pacientes presentan un déficit focal neurológico junto con un deterioro cognitivo. Se afecta sobre todo la mielina de los lóbulos parietooccipitales, lo que explica los trastornos visuales (hemianopsia homónima o ceguera cortical) y la apraxia como síntomas/signos más frecuentes. Además, presentan problemas motores (hemiparesia o cuadriparesia progresivas)<sup>4,5</sup>.

Ante la sospecha de un paciente con LMP, la resonancia magnética (RM) resulta útil; muestra lesiones dispersas y asimétricas en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en T2, con bordes bien definidos en secuencias FLAIR, sin efecto masa ni edema, con captación variable de gadolinio, en general con poca especificidad para el diagnóstico<sup>6</sup>.

El diagnóstico de certeza de leucoencefalopatía multifocal progresiva hasta hace pocos años, sólo se podía alcanzar con estudios histopatológicos de biopsias cerebrales estereotáxicas; sin embargo, Giesen et al y Weber et al señalaron que la detección del ADN del virus JC en el LCR, con una especificidad y sensibilidad muy altas, puede obviar la biopsia cerebral para el diagnóstico de certeza de esta enfermedad.

Giesen et al, en 1997, después de un estudio de 20 pacientes con serología positiva para el VIH con leucoencefalopatía multifocal progresiva, plantearon cinco criterios de los cuales es necesario que existan cuatro de ellos para llegar al diagnóstico final de la enfermedad sin necesidad de estudios histopatológicos<sup>5,6</sup>:

1) Infección por VIH.

2) Sexo masculino

3) Clínica neurológica multifocal (signos piramidales, extrapiramidales, cerebelosos, altera-

ción de la función cognitiva, alteraciones en el habla, etc.).

4) Pruebas de neuroimagen compatible.

5) La detección de ADN del virus JC detectable por PCR en el LCR, con especificidad y sensibilidad muy altas.

La detección del virus JC en el LCR puede ser una importante ayuda para el diagnóstico de la LMP, sobre todo en los pacientes con sospecha de esta enfermedad en los que no se han podido obtener biopsias cerebrales, y debería ser incluida en la rutina de trabajo de los laboratorios de virología.

Por otra parte, es esperable que la eficacia de las nuevas terapias antirretrovirales mejore en gran medida el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con LMP y deje de tener las connotaciones de fatal, progresiva e irreversible que actualmente posee.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Petito CK, Cho ES, Leman W, Navia BA, Price RW. Neuropathy of acquired immunodeficiency syndrome: an autopsy review. *J Pathol Exp Neurol* 1986; 45: 635-646.
2. Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff S, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clinical Microbiol Rev* 1992; 5: 49-73.
3. Montes Santiago J, Pérez Fernández E, González Vázquez L, Morano Amado L, Fernández Martín J, Asorey Caballeira A, et al. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con sida: ¿hay algún cambio en pacientes con TARGA? *Ann Med Interna* 2002;19(5):230-3.
4. Robles J, Nuño C, Camero B, Díaz Curiel M. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: un diagnóstico no invasivo. *Med Clin (Barc)* 2000;115:199.
5. Bonacini M. Management issues in patients coinfecting with C virus and HIV. *The AIDS Reader*, 2002;1(2).
6. Asensi V, Cartón JA, Maradona JA, Oña M, Melón S, et al. Leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: características clínicas, de neuroimagen, virológicas y evolutivas de 35 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1999;113:210-4.