

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA: A PROPÓSITO DE UN CASO
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY: APROPOS OF A CASE

 Guzmán-Duchén Héctor¹, Araoz-Illanes Reynaldo², Virhuez-Salguero Yblin Katherine²
RESUMEN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad causada por un polimixovirus JC, que son las iniciales del primer paciente al cual se le diagnosticó, esta enfermedad causa desmielinización de la sustancia blanca cerebral en pacientes inmunodeprimidos.

Ahora se presenta un caso clínico de un paciente de 42 años que acude al hospital por deposiciones líquidas amarillentas, con pérdida de peso de aproximadamente 20 kg y tos productiva de más o menos un año y medio de evolución, por lo que es internado con las siguientes impresiones diagnósticas: Tuberculosis, VIH-SIDA y Gastroenteritis crónica. La evolución del estado general del paciente fue desfavorable debido a la detección de leucoencefalopatía multifocal progresiva, además de otras infecciones concomitantes como criptococosis meníngea.

En la actualidad no existe tratamiento eficaz, pero se están realizando estudios de algunos tratamientos *in vitro* con Mirtuzapina y Mefloquina por su efecto contra el virus JC. También se destaca la gran importancia de las técnicas de biología molecular en particular de la reacción en cadena de polimerasa para su diagnóstico, determinando la presencia del virus JC, directamente ligado a la enfermedad. Se dice que la PCR, RMN con lesiones típicas y un contexto clínico permite el diagnóstico en un 92-100%.

Palabras Clave: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, Virus JC, Infecciones en pacientes VIH-SIDA.

ABSTRACT

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy is a disease caused by a polimixovirus JC, which are the initials of the first patient which was diagnosed. This disease causes demyelination of cerebral white matter in immunocompromised patients.

It is the case of a 42-year-old man who comes to the hospital for yellowish liquid feces with weight loss of approximately 20 kg and a productive cough for about a year and a half of evolution, which is admitted with the following diagnostic impressions: Tuberculosis, HIV-AIDS and chronic gastroenteritis. The evolution of the patient's general condition was unfavorable due to the detection of progressive multifocal leukoencephalopathy, and other concomitant infections such as meningeal cryptococosis.

There is currently no effective treatment, but studies have searched some treatments *in vitro* with Mefloquine and Mirtuzapina for their effect against JC virus. It also highlights the importance of molecular biology techniques including the polymerase chain reaction for diagnosis, determining the presence of the JC virus, directly linked to the disease. It is said that PCR, NMR with typical injuries and clinical context leads the diagnosis in 92-100%.

Keywords: Progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus, Infections in HIV-AIDS.

¹MD, MSc - Médico Familiar, Policonsultorio #32 Caja Nacional de Salud. Docente Pre y Post grado, Facultad de Medicina-Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

²Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina-Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

Correspondencia / correspondence: Reynaldo Araoz-Illanes
e-mail: linking_rey@hotmail.com

Recibido para publicación / Received for publication: 17/06/2011
Aceptado para publicación / Accepted for publication: 16/09/2011

Este artículo debe citarse como: Guzmán-Duchén H, Araoz-Illanes R, Virhuez-Salguero YK. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: A propósito de un caso. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2011;2(1):72-75.

This article should be cited as: Guzmán-Duchén H, Araoz-Illanes R, Virhuez-Salguero YK. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Apropos of a case. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2011;2(1):72-75.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), es una enfermedad de etiología viral causada por el virus polioma perteneciente a la familia papovavirus, al que se le asignó la sigla JC, que son las iniciales del primer paciente (Jacob-Creutzfeldt) en quien se aisló,¹⁻³ el cual causa desmielinización progresiva de la sustancia blanca cerebral en pacientes inmunodeprimidos.

La infección por el virus JC se produce en la infancia; siendo en la mayoría asintomática y el virus queda latente en distintos órganos (riñones, encéfalo, ganglios linfáticos, etc).^{4,5} Sin embargo cualquier persona con un sistema inmunitario gravemente debilitado está en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, puesto que el virus es capaz de replicarse y adquirir un potencial neuropatógeno, destruyendo los oligodendrocitos y, en forma consecutiva, la mielina que recubre los axones, y en menor grado los astrocitos.

Las causas para que se presente un sistema inmunitario debilitado abarcan entre otras: VIH-SIDA, cánceres hematológicos (leucemia y linfomas), enfermedades inflamatorias crónicas (sarcoidosis, tuberculosis).^{3,6-10}

La clínica de estos pacientes es progresiva y subaguda llevando a un déficit neurológico, deterioro cognitivo con afección principalmente de los lóbulos parietooccipitales produciendo trastornos visuales (hemianopsia homónima o ceguera central) y trastornos de afasia, apraxia, ataxia, hemiparesia o cuadriparesia, con deterioro de funciones superiores (demencia, confusión, cambios de personalidad).^{2,3}

El diagnóstico se realiza por, RMN donde se evidencia lesiones multifocales asimétricas en la sustancia blanca, cerca de la región de los ventrículos y centro oval, región parietooccipital con incremento en la señal T2 y en imágenes FLAIR, con disminución de la señal en T1 sin reforzamiento.^{11,12} En la TC se ve una hipodensidad sin reforzamiento que compromete la sustancia blanca.¹³⁻¹⁵ La biopsia muestra áreas de desmielinización con oligodendrocitos aumentados de tamaño en su núcleo e inclusiones víricas en su interior, astrocitos pleomórficos y por último actualmente se cuenta con la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en LCR en el que se identifican las secuencias del virus JC, que por su mayor sensibilidad y especificidad es la técnica habitual de diagnóstico.^{4,7,16}

La supervivencia después del diagnóstico es corto, de tres a nueve meses, por el curso rápido de la enfermedad la mortalidad en promedio es de seis meses.⁶

No existe tratamiento específico, por lo tanto el tratamiento está orientado a la patología concomitante y la mayoría de los pacientes con VIH se ven beneficiados de la terapia antirretroviral, mostrando casos aislados de mejoría con sobrevida prolongada.^{2,8,17,18} Así mismo actualmente existen tratamientos in vitro con Mirtazapina¹⁹ y Mefloquina²⁰ por su efecto contra el virus JC.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años, acude al Hospital Clínico Viedma (Hospital de referencia de Cochabamba, Bolivia) el día 25 de febrero de 2011, con un cuadro clínico

de más o menos dos años de evolución, caracterizado por presentar deposiciones líquidas amarillentas seis veces al día acompañadas de pujo y tenesmo, sin moco ni sangre y pérdida brusca de peso de aproximadamente 20 kg, desde hace un año y medio, el paciente refiere además presentar accesos de tos productiva con expectoración blanco-amarillenta, intensificándose dos meses atrás, con el acompañamiento de alzas térmicas no cuantificadas, astenia, adinamia, anorexia y diaforesis de predominio nocturno, cefalea holocraneana tipo pulsátil de forma esporádica, acompañada de visión borrosa, mareos con pérdida del equilibrio, adinamia, mialgias y náuseas que llegan al vómito. Es internado con las siguientes impresiones diagnósticas: gastroenteritis crónica, VIH análisis en curso para confirmar y tuberculosis en estudio.

Antecedentes Patológicos: presento una infección por VHZ el cual fue tratado con aciclovir 800mg/QID por 12 días.

Examen Físico General: Paciente con compromiso del estado general, alerta, consciente, orientado, piel y mucosas pálidas moderadamente hidratadas, afebril, asténico, emaciado. Signos vitales:

PA: 110/70mmHg. FC: 90 x min. FR: 28 x min. T: 36.5°C. Pulso: 91 x min. Sat O₂ aa: 92%.

Talla: 1.68m. Peso: 57,8kg. IMC: 17

Examen Físico Regional: Dentro los datos más relevantes tenemos Cabeza: Adenopatía retro-auricular; Tórax: Simétrico, elasticidad y expansibilidad disminuida; Pulmones: Murmullo vesicular disminuido en tercio medio y superior del campo pulmonar derecho; Abdomen: blando con dolor a la palpación profunda en la región del mesogastrio y epigastrio; regiones inguinal y genital: con presencia de adenopatías y múltiples lesiones verrugosas de más o menos 0.3 a 0.5mm con abundante esmegma; Extremidades: Tono y trofismo disminuidos, reflejos osteotendinosos conservados, además pérdida marcada de la masa muscular.

Se solicitaron exámenes de laboratorio (Ver Tablas 1 y 2) y de imagen (Ver Figuras 1-2) durante la permanencia del paciente en la sala de internación, de los cuales resaltamos los más importantes:

Tabla 1. Hemograma

SERIE ROJA	VALOR
Eritrocitos	2'84mls/mm ³
Hemoglobina	8,4 gr/dl
Hematocrito	24%
VES en una hora	12,5
SERIE BLANCA	
Leucocitos	10100mm ³
FORMULA LEUCOCITARIA	
Segmentados	92%
Linfocitos	5%
Monocitos	3%
COAGULACIÓN	
Plaquetas	473000mm ³

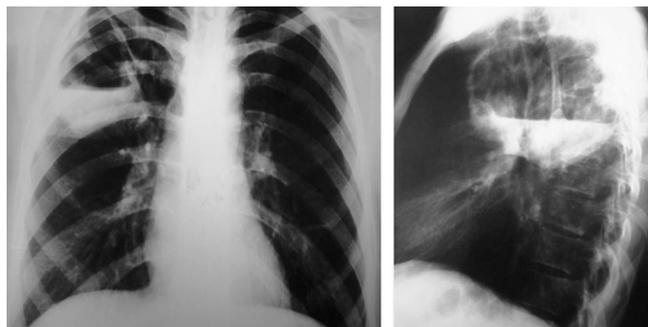
Fuente: Datos laboratoriales Historia Clínica.

Tabla 2. Uro-análisis

EXAMEN FÍSICO	
Aspecto	Opalescente
Densidad	5.0
Proteínas	+
Hemoglobina	+++
Leucocitos	8xc
Eritrocitos	25xc
Cilindros hialinos	1xc
Cilindros granulosos	2xc

Fuente: Datos laboratoriales Historia Clínica.

Imagenología Solicitada:



Figuras 1 y 2. Radiografía de Tórax PA y Lateral, donde se evidencia imagen cavitaria con nivel hidroaéreo, bordes delgados, provocando rechazo de estructuras parenquimatosas en vértice pulmonar derecho compatible con absceso pulmonar.

- **Ecografía Abdominal:** Mostró una esteatosis hepática moderada grado II.

- **Baciloscopia Seriada:**

1ra 28-02-11: negativo.

2da 01-03-11: negativo.

3ra 14-03-11: negativo.

- **ELISA para VIH:** Positivo.

- **Westerblot para VIH:** Positivo.

Tabla 3. Laboratorios de inmunología.

Prueba realizada	Resultado
Prueba rápida de VIH	Positiva
CD4	14 células por mm ³
CD8	341 células por mm ³
Relación CD4/CD8	0,04
Recuento de carga RNA viral	1.146.582 copias de RNA viral/ 1 ml 6.06 copias/ ml

Fuente: Datos laboratoriales Historia Clínica.

Evolución del Cuadro Clínico en Relación a los Análisis de Laboratorio:

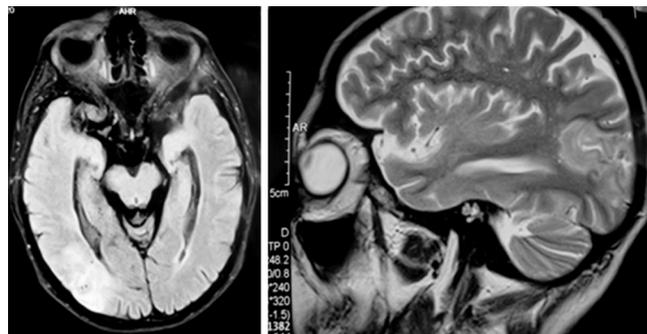
Durante el tiempo de internación, la evolución del paciente fue cambiante, al ingreso con regular estado general, alerta, desorientado, mucosas húmedas y pálidas sin signos de deterioro neurológico, con tratamiento en curso para absceso pulmonar.

Se ordena coproparasitológico en busca de cryptosporidium, estudio de orina, sangre, perfil proteico, perfil hidroeléctrico, perfil hepático, TAC contrastada y valoración por neurología que indica: paciente fluctuante, desorientado, diálogo coherente, sin compromiso focal, sin

signos meníngeos, ni hipertensión endocraneal, revisada la TC muestra una posible ECV (Ver Figura 3). se complementa el estudio con RMN (Ver Figuras 4 y 5) y estudio de LCR.



Figura 3. TAC de cráneo: reporta imagen hipodensa con localización posterior y a la derecha de la línea media sugerente de una ECV.



Figuras 4 y 5. RMN: Donde se observa una imagen hiperintensa comprometiendo territorio posterior y profundo de la arteria cerebral media derecha. Núcleos basales derechos y a nivel de la sustancia periventricular, centro semi-oval y corona radiada del hemisferio derecho, todas de similar comportamiento en las secuencias estudiadas. Existe discreto efecto de masa con obliteración de surcos adyacentes en la lesión hemisférica de mayor tamaño.

Posteriormente en el estudio coproparasitológico realizado, se observa flora bacteriana aumentada y esporas de hongos abundantes, iniciándose el tratamiento con metronidazol 500mg/QD por 1 semana. Hubo noches en la que el paciente se tornaba eufórico con alucinaciones visuales que no le permitían conciliar el sueño.

- **Examen Citoquímico de LCR:**

pH:	9,0
Glucosa:	19mg/dl
Proteínas:	63mg/ dl
Glóbulos blancos:	5

- **Tinción tinta china:** Positivo para criptococosis

- **Examen Neurológico:** Se solicitó nueva valoración por neurología por cuadro confusional que reporta: paciente se encuentra vigil, juicio no apropiado, pensamiento disperso, hemiparesia Facio-braquio-crural izquierda a predominio crural con liberación piramidal, hipoestesia izquierda, se sugiere punción lumbar y estudio de LCR, asimismo se reporta la relación entre la imagen de la resonancia con la clínica, lo cual es sugerente de leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que se solicita PCR para confirmación de infección por virus JC.

- **PCR:** Confirma diagnostico de LMP.

Diagnósticos:

- VIH- SIDA
- Leucoencefalitis multifocal progresiva por RNM y PCR

- Absceso pulmonar
- Gastroenteritis crónica
- Criptococosis meningea

Tratamiento Médico

Posición semifowler, Soluciones por vía parenteral, Ranitidina, Cefotaxima, Metronidazol, Leporamida, ARV: Estavudina 30mg, Lamivudina 150 mg, Efavirenz 600 mg, Cotrimoxazol, Anfotericina B, dieta astringente y posteriormente dieta hipercalórica con abundante líquido.

DISCUSIÓN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva, es una enfermedad poco frecuente,⁷ por lo que desde el inicio de su manejo se fueron descartando otras posibles causas compatibles con el cuadro clínico que presento el paciente, como por ejemplo: toxoplasmosis, tuberculosis cerebral, ECV y linfoma cerebral entre otras. Sin embargo, el paciente con un sistema inmunitario gravemente debilitado, estuvo en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, teniendo más de una infección en el sistema nervioso central.

Si bien esta enfermedad es incurable y progresiva con un tiempo de vida promedio de 3-9 meses después del diagnóstico,^{6,17} su supervivencia puede mejorar considerando una triple terapia antirretroviral incluyendo un Inhibidor de la Proteasa.¹⁶ Lamentablemente no se completo su manejo, ni la confirmación de esta patología cuando el paciente se encontraba en el hospital, puesto que no se cuenta con este método de diagnóstico (PCR) en nuestro país y la prueba tuvo que enviarse al exterior, implicando para los familiares mayor gasto económico, por lo que tomaron la decisión de solicitar su alta, pese a las explicaciones realizadas por parte del personal de salud. Tomando en cuenta el curso de la enfermedad el paciente falleció a los pocos meses.

El estudio mediante las técnicas de PCR de LCR, ha revolucionado el diagnóstico de las enfermedades virales que impactan en el sistema nervioso y de las neoplasias asociadas a virus.¹⁴ Es importante implementar métodos de diagnóstico con una alta especificidad que estén al alcance inmediato del personal médico para proporcionar un manejo adecuado y oportuno, siendo la PCR y la biopsia las únicas maneras de llegar al diagnóstico de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Romero R. Microbiología y parasitología humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 588-590.
- Fauci AS, Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison Principios de medicina interna. 17ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 1137-1204.
- Adams RD, Victor M, Roope AH. Adams y Victor: Principios de neurología. 7ª ed. México: Mcgraw Hill Interamericana; 2002.
- Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, Ansari AA, Gershwin ME. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):90-8.
- Cedeno F, Penalva-de Oliveira AC, Vidal JE, Trujillo JR. Virus neurotrópicos: el virus JC y la leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Rev Mex Neuroci.* 2006;7(1):46-54.
- Gonochi M, Salamano R, Mañana G, Lasalvia E, Riera R, Hernández O. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: a propósito de un caso clínico patológico en un paciente infectado por VIH. *Rev Med Uruguay.* 2003;19:78-82.
- Fong IW, Britton CB, Luinstra KE, Toma E, Mahony JB. Diagnostic value of detecting JC virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiology.* 1995;33:482-6.
- Corradi H. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. En: Salamano R (coord). Temas de Neuroinfectología. Montevideo: Oficina del Libro-AEM; 1998. p. 105-8.
- Valdivieso AA, Gomez S, Martinez J. Leucoencefalopatía multifocal progresiva caso clínico con sobrevida prolongada. *Rev Med Mex Seguro Soc.* 2008;46(5):557-60.
- Gómez MB, Pérez TM, Rodríguez MA, Giron JA, Silero M, Ballester MC, et al. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: desde el origen a 2008. *Rev Semin Fund Esp Reumatol.* 2009;10(3):91-9.
- Bustamante G, Cartier L, Lavados M. Atrofia cerebelosa por el Virus JC en un paciente con SIDA. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2009;47(3):222-7.
- Salaverría A, Salamano R, Buzó R, Pebet M, Gordon Firing S, Chouza C. Co-infección encefálica por papovavirus (virus JC) y Varicela-Zóster en un paciente con SIDA. *Arch Med Int.* 1998;20(1):19-22.
- Del Cura JL, Pedrazas S, Gaycete A. Sociedad española de radiología Médica. Radiología esencial. España: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- Asensi V, Cartón JA, Maradona JA, Oña M, Melon S, Eustaquio M, et al. Leucoencefalopatía asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: características clínicas, de neuroimagen, virología y evolutivas en 35 pacientes. *Revista Med Clin (barc).* 1999;113(6):210-4.
- Brew BJ. Progressive Multifocal Leuko-encephalopathy. Oxford: Oxford University Press. 2001:132-41.
- Bernal F, Suares J, Meek E. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en el contexto de un síndrome de reconstitución inmunológica inflamatoria. *Rev Acta Neurol Colomb.* 2009;25(4):257-61.
- Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2116-28.
- Zarrans JJ. Neurología 4ª ed. España: Editorial ELSEVIER; 2007.
- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, et al. The human polyomavirus, JC virus, uses serotonin receptors to infect cells. *Science.* 2004;306:1380-3.
- Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, Reviriego-Mendoza MM, Allaire N, Simon K, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrobial agents.* Chemother. 2009;53:1840-9.

