



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## CONFERENCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA

### Varón de 38 años infectado por VIH con focalidad neurológica durante el tratamiento de hepatitis C

M.P. Ruiz Seco<sup>a,\*</sup> y E. Salinero Paniagua<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Anatomía Patológica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 14 de febrero de 2011; aceptado el 11 de junio de 2011

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2011

#### PALABRAS CLAVE

Virus de la inmunodeficiencia humana;  
Virus hepatitis C;  
Tuberculosis;  
Leucoencefalopatía multifocal progresiva

#### KEYWORDS

Human immunodeficiency;  
Hepatitis C virus;  
Tuberculosis;  
Multifocal progressive multifocal leukoencephalopathy

**Resumen** Varón de 38 años infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (con buen control inmunológico y virológico) y virus de la hepatitis C (VHC), que tras iniciar tratamiento con interferón, comienza con pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo y parestesias en 4.º y 5.º dedos de la mano izquierda con inestabilidad de la marcha. Se solicitan pruebas de imagen y microbiológicas, requiriendo biopsia cerebral para llegar al diagnóstico.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### A 38-year old HIV infected male with neurological focality during treatment of hepatitis

**Abstract** A 38-year old HIV infected male (with adequate immunologic and virologic control) and HCV who, after starting treatment with interferon, experienced loss of strength in the left hemisphere and parenthesis in 4th and 5th fingers of the left hand along with walking instability. Imaging and microbiological tests were performed, brain biopsy finally being necessary for the diagnosis.

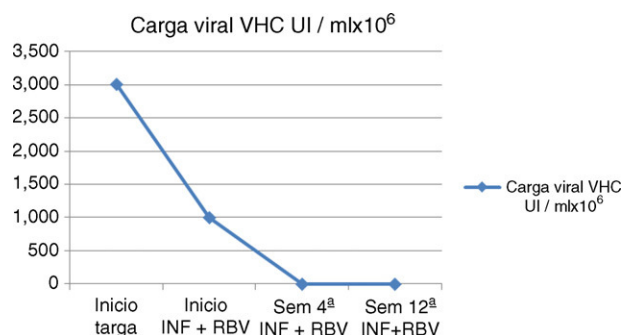
© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Varón de 38 años infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que ingresó en nuestro hospital ante la aparición de focalidad neurológica. Como antecedentes de interés: historia de consumo de heroína y cocaína en 1992; relaciones sexuales de riesgo en 1994 (pareja actual

estable serodiscordante) y posterior tuberculosis diseminada en 2004 con buena evolución tras tratamiento durante 9 meses con tuberculostáticos. Coincidiendo con este episodio, fue diagnosticado de infección por VIH con linfocitos CD4 de 54/ $\mu$ l y 91.000 copias de ARN de VIH/ml. Dos meses después se inició tratamiento antirretroviral (emtricitabina/tenofovir y efavirenz) con buena adherencia y buen control inmunológico y virológico (en el momento actual

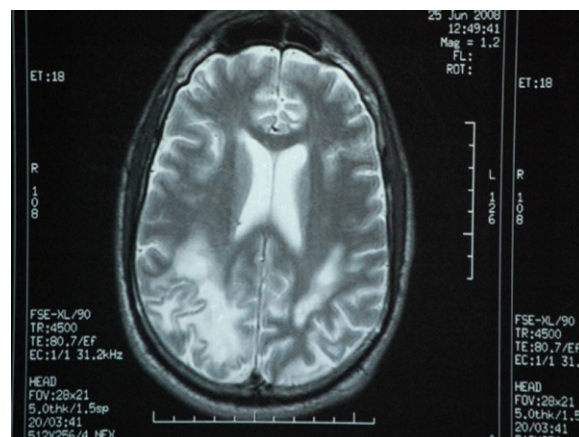
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ruizsecopilar@yahoo.es](mailto:ruizsecopilar@yahoo.es) (M.P. Ruiz Seco).



**Figura 1** Evolución de la carga viral del virus de la hepatitis C (VHC) tras el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad y el tratamiento con interferón (INF) y ribavirina (RBV).

carga viral indetectable con estabilización de la cifra de CD4 en 210/ $\mu$ l). Concomitantemente, fue diagnosticado de coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) (genotipo 1) en 2004, presentando entonces una carga viral (CV) de 3.500.000 UI/ml. Se realizó biopsia hepática en octubre de 2007 con índice 3 de Knodell y controles de la fibrosis con sucesivas elastografías de transición (*fibroscan*). Se decidió iniciar tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en enero de 2008, con lo que se obtuvo una respuesta virológica temprana en el primer trimestre de tratamiento (fig. 1). Durante las primeras semanas de terapia presentó buena tolerancia y, como único síntoma tuvo un cuadro pseudogripal y ligera distimia. Dieciocho semanas después del inicio de tratamiento, acudió a nuestra consulta por un cuadro progresivo de 7-10 días de evolución que consistió en pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo y parestias en 4.º y 5.º dedos de la mano izquierda, marcha lenta e insegura y disminución de la agudeza visual. No refería fiebre, lesiones cutáneas ni ningún otro tipo de sintomatología. Se le realizó una exploración neurológica completa en la que no se observaron signos de irritación meníngea. Existía únicamente una disminución de la visión en campo visual izquierdo por confrontación, disminución del balance muscular del miembro superior izquierdo con hipoestesia termoalgésica en 4.º y 5.º dedos de la mano izquierda y signo de Babinski izquierdo positivo; resto de reflejos vivos y simétricos; Romberg negativo, y coordinación normal. Se solicitó estudio analítico en el que existía una disminución de los linfocitos CD4, que comparando con analíticas previas, se produjo progresivamente desde inicio de tratamiento VHC, sin otras alteraciones añadidas, incluyendo función tiroidea normal (tabla 1). La campimetría confirmó lo observado en la exploración física, lo que sugería locali-



**Figura 2** (RMN T2): imagen parcheada, irregular, hiperintensa en la sustancia blanca.

zación de la lesión cerebral en la región parietotemporal. Se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) craneal con contraste, que demostró hipodensidad de sustancia blanca parcheada sugestiva de isquemia o malacia/gliosis (daño a la sustancia blanca o a la mielina) de predominio parietooccipital. A su vez la TAC descartó la existencia de hipertensión intracraneal, lo que permitió realizar una punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo (LCR) era de aspecto claro, con una presión de apertura de 18 cm H<sub>2</sub>O, acelular, con proteinorraquia de 783 mg/dl (normal: 20-45 mg/dl), glucosa de 60 mg/dl (en suero de 80), enzima convertidora de angiotensina (ECA) < 8 U/l, adenosin deaminasa (ADA) 4,9 U/l (normal < 0,4 U/l), bandas oligoclonales de IgG positivas, citología negativa y tinción de Gram negativa. Los resultados de la reacción en cadena (PCR) de virus herpes simple (VHS), virus Epstein-Barr (VEB) y virus JC también fueron negativos. Otras pruebas de imagen como la resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste evidenció múltiples lesiones de sustancia blanca parcheadas y confluentes de predominio parietooccipital bilateral con afectación de las fibras subcorticales en «U», que respetaban tálamo, cuerpo calloso, cerebelo y médula, hipointensas en T1, irregulares, sin efecto de masa, con hiperintensidad en T2. En la RMN con difusión se observó una restricción de flujo en las zonas lesionadas y en la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) una disminución de la captación parcheada. La espectroscopia mostraba una disminución de N-acetilaspártato (N-AA) difusa en las áreas patológicas, marcador de daño neuronal (figs. 2 y 3). A su vez, se solicitaron pruebas analíticas y serológicas para *Brucella*, sífilis, *Borrelia* y *Toxoplasma*, y marcadores de

**Tabla 1** Evolución inmunológica (CD4) y virológica (carga viral) antes y después de síntomas y tratamiento para el virus de la hepatitis C (VHC)

	Previo tratamiento (enero 2008)	Semana 16 tratamiento VHC (asintomático)	Semana 18 tratamiento VHC (sintomático)
Linfocitos CD4/ml	210 (28%)	176 (18%)	168 (23%)
CV VIH (copias/ $\mu$ l)	< 50	< 50	< 50
Linfocitos totales /ml	1.860	1.000	730

CV: carga viral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

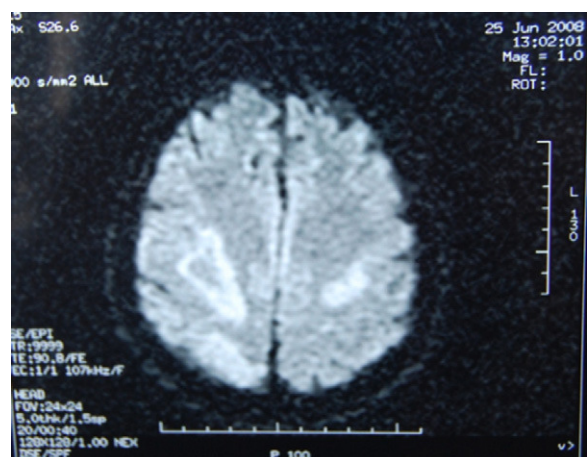


Figura 3 (RMN difusión): restricción de flujo en las zonas lesionadas de sustancia blanca.

autoinmunidad, todos ellos negativos. Posteriormente se solicitó una prueba que permitió establecer el diagnóstico.

**DISCUSIÓN CLÍNICA** (Dra. Ruiz Seco, Residente de Medicina Interna Hospital Universitario La Paz)

Con las manifestaciones clínicas hasta ahora descritas, nuestro diagnóstico debe orientarse hacia enfermedades que afectan la sustancia blanca parietooccipital, descartando así afección cerebelosa, extrapiramidal y cortical. Al ser un paciente con infección por el VIH es apropiado dividir las distintas entidades clínicas de manera orientativa según el número de CD4 o inmunidad del paciente. Con  $CD4 > 200/\mu l$ , además de todas las enfermedades de sustancia blanca que podemos encontrar en un inmunocompetente como isquemia, leucoencefalopatía tóxica por drogas o fármacos, enfermedades metabólicas hereditarias, enfermedades desmielinizantes, vasculitis, sarcoidosis o metástasis neoplásicas; por ser paciente VIH positivo, es frecuente encontrar: alteraciones secundarias al propio virus (encefalopatía por VIH) y enfermedades infecciosas como la tuberculosis (TB), sífilis o neurocisticercosis. Con mayor probabilidad, en aquellos con inmunodeficiencia y menos de  $100 CD4/\mu l$  hay que descartar enfermedades oportunistas y neoplasias primarias asociadas al VIH como linfoma, criptococo, *Toxoplasma*, virus JC, VEB<sup>1</sup>, etc. En estos pacientes es de gran utilidad dividir a su vez la etiología según la imagen radiológica. Así como primera orientación, la TAC craneal con contraste nos descarta toda afección que produzca edema perilesional («halo») como el linfoma, los abscesos, el criptococo, la sífilis, la TB y el cisticercos, ya que nuestro paciente no presenta «halo». En nuestro caso además podemos afirmar, que no se debe este hallazgo a un falso negativo por uso de corticoide, ya que se retrasó el uso del mismo hasta realizadas las pruebas de imagen. Aunando estos dos aspectos, entre las enfermedades a descartar por nivel de inmunidad y por imagen radiológica, se encuentran las enfermedades infecciosas. Para empezar, es llamativo el LCR de nuestro paciente, que aunque no descarta infección, la hace improbable. El VHS suele causar aftas orales recurrentes (VHS-1) y genitales (VHS-2). Las úlceras y la encefalitis pueden ocurrir, particularmente, con la infección primaria por el VHS-1. Tiene predilección por los lóbulos temporales y puede producir lesión necrotizante,

hemorrágica y monofásica (es decir, no fluctuante). Sin embargo, el VHS es poco probable en este caso ya que habitualmente la evolución es más aguda y rápidamente progresiva. Además, la prueba de PCR para el VHS de ADN fue negativa, y, teniendo en cuenta la alta sensibilidad y especificidad de la misma (95 y 100% respectivamente), se descarta dicha afección. Entre los virus que pueden cursar con alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) en inmunodeprimidos están también el virus varicela-zoster (VVZ), CMV, VEB, JC y el propio VIH. El VVZ puede causar una vasculitis granulomatosa necrotizante o con trombosis y manifestaciones de la piel; la difusión de la infección por varicela zoster es más frecuente en pacientes muy inmunodeprimidos y en nuestro paciente, además, la serología fue negativa. El CMV y VEB suelen cursar con síndrome mononucleósido asociado y la PCR en LCR y sangre tienen alta sensibilidad y especificidad (95%). La negatividad de ambas y la baja frecuencia de lesiones focales (suelen cursar con encefalitis difusa) las descartan. Solo los linfomas secundarios a VEB serán discutidos como causa del cuadro más adelante. La sífilis meningovascular puede ocurrir dentro de los primeros 12 meses después de la infección primaria y hasta 6-7 años después. Se asocia con cefalea y meningismo con captación radiológica meníngea típica, y parálisis de los nervios craneales (séptimo, sexto, o el segundo, en orden decreciente de aparición). La prueba para la sífilis en LCR y en sangre fue negativa en este caso, además de ausencia de otra clínica como gomas sífilíticas y adenopatías, por lo que se descarta como causa del cuadro. También la infección por *Borrelia* por motivos similares. Bacterias como *S. aureus*, neumococo o *Listeria*, a pesar de ser más frecuentes en inmunodeprimidos, parecen poco probables ante clínica atípica, LCR acelular y Gram negativo. El cisticercos y el *Toxoplasma* son menos probables ya que el paciente mantiene buena inmunidad a pesar de los años de evolución de infección por el VIH, y las imágenes radiológicas no son compatibles, ya que no existía edema perilesional. Lo mismo ocurre con infecciones fúngicas como criptococo (con antígeno negativo en sangre y en LCR) e histoplasma. Otros diagnósticos diferenciales incluyen la tuberculosis y la enfermedad de Lyme. La tuberculosis generalmente causa meningitis basal con parálisis de los nervios craneales, hemiparesia, trastornos del movimiento, radiculomielopatía, y mielitis transversa; la afectación parenquimatosa puede ocurrir, aunque en forma de tuberculomas, con imagen del «halo» en las pruebas radiológicas. La ausencia de fiebre, el perfil de LCR, la ausencia de visualización por técnica de Ziehl-Nielsen en hemocultivos y LCR, *Mantoux* negativo (aunque es un paciente VIH) y la ausencia de imágenes compatibles, descartan la tuberculosis en este caso. La enfermedad de Lyme está asociada a determinados factores ambientales y puede producir una meningitis basal con cefaleas, neuropatías craneales, radiculopatías, y neuritis periférica. Sin embargo, en nuestro paciente no hay presencia de lesión cutánea y las serologías fueron negativas.

Hay, por otra parte, una serie de enfermedades sistémicas, autoinmunes, tóxicas o isquémicas del SNC propias de sujetos inmunocompetentes, que deben ser valoradas en nuestro paciente. Se descartan de inicio las enfermedades sistémicas autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Wegener, artritis reumatoide, panarteritis nuda, Churg-Strauss, etc., ante la ausencia de reactantes

de fase aguda, marcadores de autoinmunidad y otras manifestaciones sistémicas. Es importante tener en cuenta, que nuestro paciente ha estado en tratamiento con interferón. Dicha terapia puede agravar la autoinmunidad preexistente, desenmascarar procesos autoinmunes, o incluso inducir enfermedades autoinmunes «de novo»<sup>2</sup>. El mecanismo por el que se produce este fenómeno no es muy conocido, y la consecuencia es una vasoconstricción cerebral reversible, que se acompaña en ocasiones de infarto o hemorragia. Sin embargo, en nuestro paciente, los marcadores de autoinmunidad fueron negativos y no se encontraron signos de isquemia arterial secundaria. La crioglobulinemia mixta asociada a VHC, es una causa de vasculitis secundaria a la acción de las crioglobulinas. Sin embargo, la determinación de las mismas realizado en condiciones adecuadas fue negativa, por lo que se descarta dicha afección. El resto de afecciones autoinmunes como la arteritis de las células gigantes, la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, o la enfermedad de Behçet son improbables por la incompatibilidad con la clínica del paciente. La angiitis del SNC o vasculitis central primaria no puede descartarse por completo, ya que los datos analíticos y de LCR son inespecíficos y no cursa con marcadores de autoinmunidad positivos. Puede presentarse con cefalea, confusión, afectación focal o difusa, y curso fluctuante. La RMN cerebral puede ser compatible con lo evidenciado en nuestro paciente, por lo que se debería recurrir a la angiografía para descartar la reducción focal y segmentaria de las ramas arteriales más distales, o la biopsia (*gold standard*) para ver si existe inflamación de los vasos típica de la angiitis.

Como en cualquier paciente inmunocompetente o no, hay ciertas afecciones a descartar ante la clínica de parestia, parestesias y alteración de la marcha. Éstas son: el accidente isquémico vascular (ACVA) y la isquemia por tóxicos. El ACVA se descarta ya que no es cortico-subcortical ni corresponde al territorio vascular. Otros tipos de isquemia se pueden sospechar al observar la RMN y al estar la difusión disminuida (lo cual implica que hay menor movimiento libre de partículas de agua, signo indirecto de muerte celular aguda, apoyado por una espectroscopia con disminución de N-AA, sustancia presente en tejido neuronal sano). Sin embargo, se pueden descartar ya que el adelgazamiento y atrofia cortical con el aspecto parcheado no son propios de la isquemia.

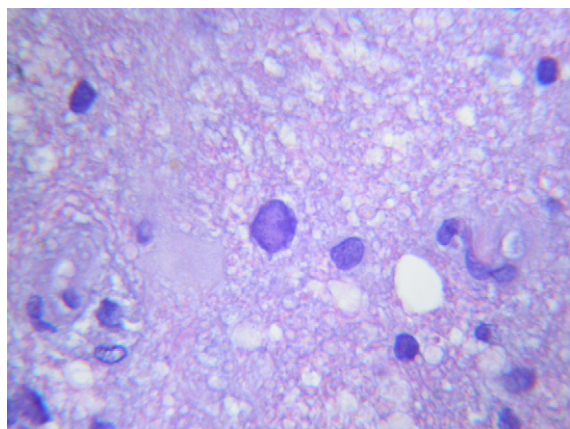
Las neoplasias primarias, las metástasis, la carcinomatosis meníngea y la granulomatosis linfomatoide tienen siempre edema perilesional y en el LCR (sensibilidad 70% y especificidad del 95% en primera muestra) positividad para citología de células malignas, aunque es necesaria la realización de tres muestras de LCR para aumentar la sensibilidad. El linfoma primario por VEB, además de lo previo, se suele dar en pacientes muy inmunodeprimidos que no es nuestro caso. Otra enfermedad proliferativa es el linfoma intravascular que conduce a la obstrucción generalizada de los vasos pequeños imitando una vasculitis central primaria. No se puede descartar por la ausencia de adenopatías o infiltrado en médula ósea, ya que la aparición de éstos pueden retrasarse 5 años desde la aparición cerebral. Sin embargo, la ausencia de linfocitos en LCR y la RMN craneal sin captación de contraste alrededor de los vasos lo hacen poco probable, por lo que quedaría a expensas de comprobar linfocitos en una biopsia cerebral.

La sarcoidosis puede afectar al SNC, con meningitis basal y neuropatías craneales. Las lesiones del parénquima ocurren preferentemente en el tronco cerebral y en hipotálamo. Es poco probable en este caso dado el perfil del LCR, junto a una ECA en suero y LCR normales, y la ausencia de manifestaciones pulmonares. Se descarta a su vez la encefalopatía metabólica secundaria a hipotiroidismo y todas las variantes de la misma (mixedema, encefalopatía de Hashimoto y desmielinización nerviosa asociada) ya que las hormonas tiroideas eran normales.

Por último, otras enfermedades a descartar en relación con la clínica y la inmunidad del paciente son las enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM). Los síntomas suelen presentarse en un período de horas a días, y durar días o semanas. Las lesiones se limitan principalmente a la sustancia blanca, y las funciones corticales superiores suelen estar conservadas a comienzos de la enfermedad. El LCR muestra una pleocitosis modesta, típicamente linfocítica o monocítica, aunque puede estar ausente en los comienzos. El índice de IgG se incrementa, y las bandas oligoclonales están casi siempre presentes cuando la enfermedad está activa. Son comunes lesiones en tronco cerebral, la disfunción autonómica y otros síntomas focales. Todo ello, junto a la ausencia tanto de síntomas sistémicos como de participación de la materia gris, van a favor de esta enfermedad. Otra enfermedad desmielinizante que cursa con imágenes radiológicas similares a las de nuestro paciente sin edema perilesional, con difusión y L-aspartato en espectroscopia disminuidas como signo de apoptosis celular, es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad desmielinizante causada por la reactivación del papovirus JC (siglas que identifican al primer paciente donde se aisló). Es muy ubicuo en la población sana (60% de la población adulta) y se asocia generalmente a alguna inmunodeficiencia. En España representa el 3% de las encefalopatías focales y se ha descrito como criterio diagnóstico de sida, afectando al 1-8% de dichos pacientes. Aunque se asocia a pacientes con alguna inmunodeficiencia, hay casos descritos de LMP con CD4 > 200<sup>3,4</sup>. En estos estudios se destaca, no solo la buena inmunidad de estos pacientes con LMP, sino también la frecuente asociación en este grupo a coinfección VHC y ocasionalmente a tratamiento con interferón<sup>5-7</sup>. Tiene mal pronóstico a corto plazo, aunque se han observado supervivencias prolongadas en pacientes en tratamiento con TARGA (una media de 1 o 2 años)<sup>8,9</sup>.

Por tanto, tras este repaso exhaustivo entre enfermedades infecciosas, infiltrativas e isquémicas a descartar en un paciente VIH y VHC positivo en tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) e interferón con clínica, radiología y analítica compatible con una enfermedad desmielinizante, creo apropiado acotar el diagnóstico diferencial entre estas dos enfermedades: EM o bien LMP. El virus JC puede ser detectado en orina y tejido cerebral mediante técnicas para detección de ADN, amplificación genética por PCR y, más difícilmente, por aislamiento. La PCR de virus JC y el cultivo LCR fueron negativos, lo que nos haría, en principio, descartar la LMP. Sin embargo, hay descritos falsos negativos de PCR JC en líquido cefalorraquídeo<sup>10</sup>, con disminución de la sensibilidad de esta prueba si los pacientes han recibido tratamiento TARGA previamente<sup>3,8</sup>. Por tanto, para obtener un diagnóstico certero y así orientar la actitud terapéutica según sea





**Figura 4** Núcleo oligodendroglial esmerilado, grande por inclusiones virales. Astrocito hipertrófico con un citoplasma eosinófilo amplio a la izquierda de ese núcleo y núcleos oligodendrogliales normales como comparación (hematoxylin-eosin, aumento  $\times 63$ ).

esclerosis múltiple, encefalopatía por VIH o LMP creo necesario realizar la prueba «gold standard» para obtener un diagnóstico definitivo: la biopsia cerebral. La mortalidad, en contra de lo que habitualmente se piensa sobre ella, es baja (0-3%) y es de gran rentabilidad diagnóstica<sup>11</sup>.

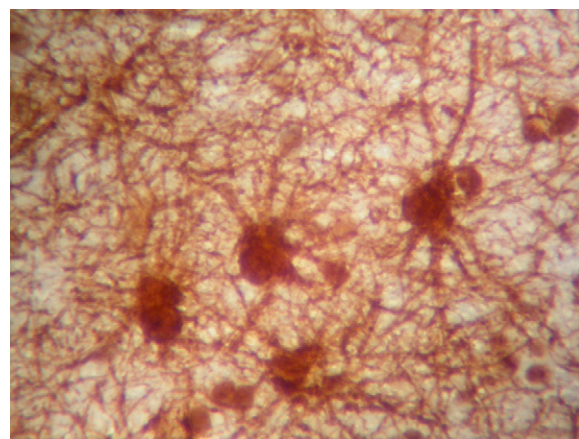
## Diagnóstico clínico

Probable enfermedad desmielinizante: esclerosis múltiple vs leucoencefalopatía multifocal progresiva.

**DISCUSIÓN PATOLÓGICA DE LAS IMÁGENES DE LA BIOPSIA CEREBRAL** (Dr. E. Salinero Paniagua, Médico Consultor del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Gregorio Marañón).

Se recibe una muestra estereotáctica en formaldehído tamponado al 10% y se incluye en parafina tras 24 horas de fijación. Los cortes a 10 micras se tiñen con hematoxilina y eosina. Se realiza tinción inmunohistoquímica para proteína ácida glial (GFAP). Se encuentran zonas de pérdida de mielina en sustancia blanca, junto con algunos macrófagos con material lipídico, así como células astrocitarias hipertróficas de gran tamaño, con prolongaciones citoplásmicas amplias y ricas. Había frecuentes núcleos de aspecto oligodendroglial, ovoideos grandes con nucleoplasma homogéneo, en vidrio esmerilado, correspondientes a cuerpos de inclusión que junto con los cambios astrocitarios son diagnósticos de la LMP, aunque siempre en relación con el estudio por PCR en el tejido. En ningún punto se encuentran elementos gliales de aspecto neoplásico. Tampoco se han visto acúmulos linfocitarios perivasculares ni daño neuronal con neuronofagia, ni acúmulos inflamatorios focales del tipo de lo hallado en la encefalitis clásica ni de tipo Rasmussen.

**DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO (figs. 4 y 5):** áreas de desmielinización de la sustancia blanca con macrófagos cargados de lípidos, astrocitos hiperplásicos de gran tamaño y cuerpos de inclusión oligodendrogliales compatible con leucoencefalopatía multifocal progresiva. Aunque, pendiente de realización de PCR en tejido cerebral, los datos son altamente compatibles con este diagnóstico.



**Figura 5** Astrocitos hipertrofos reactivos, estrellados, con prolongaciones citoplásmicas muy amplias (Glial Fibrillary Acidic Protein [GFAP] aumento  $\times 63$ ).

## Discusión posterior y evolución del caso clínico

**Dr. F. Arnalich:** ¿es frecuente encontrar esta afección en pacientes con coinfección VIH-VHC?

**Dra. Montes (Médico adjunto del Servicio de Medicina Interna, especialista en VIH y coinfección con VHC):** El caso que se presenta es complejo es cuanto al diagnóstico diferencial ya que afecta a un paciente con infección por VIH bien controlada desde el punto de vista virológico, aunque sin una buena recuperación inmunológica, en el que se sobreañade un tratamiento inmunomodulador como es el interferón alfa.

Dada la estabilidad de la infección por VIH-1 desde hacía cuatro años, y el comienzo subagudo de los síntomas neurológicos tras llevar cuatro meses expuesto al tratamiento frente a la hepatitis C, es obligado pensar en una posible toxicidad del interferón alfa y/o la ribavirina como primera posibilidad. Dentro de las toxicidades del SNC asociadas al tratamiento de la hepatitis C son las vasculitis las más comúnmente descritas y la encefalopatía asociada a hipotiroidismo. Menos frecuentes son los casos comunicados de enfermedades desmielinizantes tipo esclerosis múltiple. Como tercer gran grupo de enfermedades asociadas tanto al interferón alfa como a sujetos con alteración del sistema inmune se encuentran las infecciones. Tal y como se describe en el caso, la lista de infecciones oportunistas potenciales es amplia, pero tanto los datos clínicos, como analíticos microbiológicos y radiológicos acotan las posibilidades hacia una infección por virus, en concreto el virus JC y menos probable la infección por VEB o por CMV. Así el diagnóstico diferencial se centró en tres enfermedades: esclerosis múltiple, encefalopatía por VIH y LMP secundaria a la infección por virus JC. Desafortunadamente la falta de documentación del virus JC tanto en LCR como en tejido cerebral hace imposible un diagnóstico de certeza. No obstante, la evolución clínica y radiológica del paciente, creo no ofrecen dudas para los clínicos con experiencia en el manejo del paciente con infección por VIH-1 evolucionada, se trata de una leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC. Publicaciones recientes demuestran una incidencia baja pero estable de la LMP a pesar del TARGA, tanto en pacientes con recuperación

inmunológica aceptable como pobre, por lo que este caso podría encajar perfectamente en esta situación. También es interesante destacar que se han recogido casos de diagnóstico de LMP durante el tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados por VIH-1. En definitiva, no podemos saber si la enfermedad habría acontecido en este paciente en un futuro y el interferón solo actuó como un acelerador o fue un verdadero desencadenante, cualquiera de las dos situaciones sería posible.

**Dr. F. Arnalich:** Las manifestaciones clínicas desde el inicio orientan a enfermedad desmielinizante ¿Qué orienta más a LMP? ¿De qué manera puede influir el interferón en la etiología en un paciente con una adecuada inmunidad?

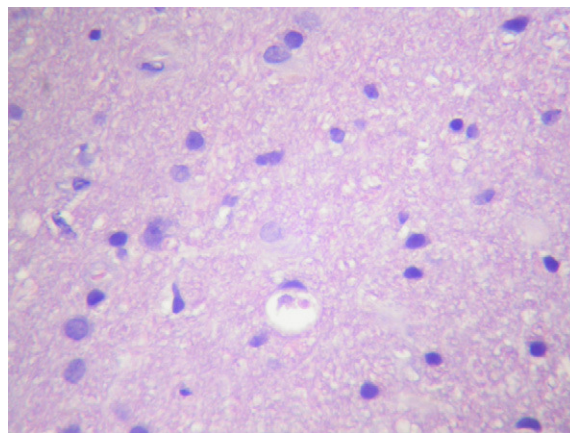
**Dra. Oreja-Guevara (Médico adjunto del Servicio de Neurología):** La sintomatología neurológica inicial del paciente con paresia, hipoestesia y alteración del campo visual, instaurada de una forma progresiva nos hace pensar en las siguientes enfermedades: encefalopatía por VIH, LMP, linfoma y esclerosis múltiple; la primera es la más frecuente<sup>12</sup>. Sin embargo, la encefalopatía por VIH está caracterizada por una tríada de síntomas motores, cognitivos y conductuales; donde los más frecuentes son los cognitivos. Este paciente presentaba sobre todo síntomas motores, pero también sensitivos y visuales menos comunes en la encefalopatía por VIH. La sintomatología presentada multifocal y subaguda es también propia del inicio de una esclerosis múltiple severa. La progresión de los síntomas de la enfermedad sin una remisión ni siquiera parcial podrían descartar la esclerosis múltiple remitente-recurrente pero no la EM primaria progresiva. El LCR de la LMP, esclerosis múltiple y encefalopatía por VIH es similar y no sirve para el diagnóstico diferencial, ya que dichas enfermedades pueden presentar bandas oligoclonales, aumento del índice de IgG y en algunos casos pleocitosis. Solo sería útil el LCR si aparecen en él células tumorales. La realización de una RM con contraste en este paciente es fundamental<sup>13</sup>. Las lesiones de sustancia blanca en las secuencias en T2 pueden ser indistinguibles en las tres enfermedades, sin embargo hay algunas características que nos pueden ayudar a diferenciarlas. En la encefalopatía por VIH no hay afectación de las fibras arcuatas o fibras U; las cuales sí se afectan en la LMP y en la esclerosis múltiple<sup>14</sup>. En este caso se observaban lesiones múltiples parcheadas grandes de sustancia blanca en T2, no periventriculares, sin efecto de masa, sin captación de contraste, con disminución de N-acetil aspartato que no confirmaba ni descartaba ni la LMP, ni la EM, ni la encefalopatía por VIH (este último menos probable ante la presencia de afectación de fibras arcuatas o fibras U); por lo que una biopsia cerebral era necesaria para el diagnóstico diferencial. En cuanto al interferón no hay apenas literatura que relacione el interferón con la LMP<sup>13</sup>. De hecho, hace unos años se usaba el interferón alfa como tratamiento para la LMP. Si bien el interferón alfa como el beta son inmunomoduladores y por lo tanto actúan en el sistema inmune del paciente, haciéndole a éste más susceptibles para tener infecciones oportunistas y por ello podría ser un factor acelerador de ella<sup>15,16</sup>. Así como con el interferón no está demostrada ninguna relación con la incidencia de LMP, la aparición de tratamientos con anticuerpos monoclonales ha hecho aumentar la incidencia de esta enfermedad. Entre ellos el natalizumab para tratar la esclerosis múltiple, el efalizumab para tratar la psoriasis y el rituximab para artritis reumatoide, lupus, linfomas,

etc. Todos ellos causan inmunosupresión en pacientes con enfermedades de causa inmune. Hasta ahora no está clara la razón de por qué estos tratamientos producen la enfermedad, pero puede ser un conjunto de varios factores: la liberación de linfocitos B infectados por JC que se encuentran en la médula ósea, aumento de infecciones oportunistas y mal funcionamiento del sistema inmune.

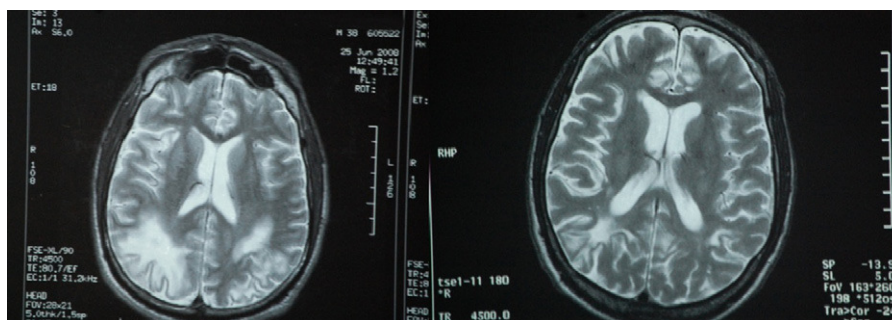
**Dr. F. Arnalich:** ¿En qué medida la radiología puede discriminar entre la EM y la LMP en nuestro paciente?

**Dra. Martínez (Médico adjunto del Servicio de Radiología):** Por la extensa lesión de la sustancia blanca y por la afectación de fibras subcorticales en «U» habría que considerar la EM de tipo «tumefactivo» que se observa más frecuentemente en varones jóvenes, y con clínica aguda como este caso, aunque no es una forma muy frecuente de presentación de esta enfermedad desmielinizante. Radiológicamente, la infección de oligodendrocitos por el virus JC y la lesión de la mielina que acarrea se traduce en una marcada alteración confluyente de la sustancia blanca de predominio parietooccipital (lo que conlleva a alteraciones visuales, presentes en nuestro paciente) con característica extensión a las fibras en «U» (que lo diferencia de cuadros como por ejemplo la leucoencefalopatía de origen vascular), bilateral y asimétrico, y sin claro efecto de masa, ni significativa captación de contraste intravenoso (en momentos muy activos de la enfermedad, en sus bordes puede existir un ribete de captación, así como restricción a la difusión). Puede presentar asimismo afectación del cuerpo calloso y afectación de sustancia glial, como el córtex. Nuestro paciente presentaba en la RMN inicial las características radiológicas típicas de LMP, y al ser VIH en tratamiento inmunomodulador de VHC, y por la clínica aportada, se sugirió como diagnóstico principal<sup>17,18</sup>.

**Dra. Montes:** Nuestro paciente ante la buena inmunidad y el curso progresivo de la enfermedad recibió mefloquina como uso compasivo durante seis meses, junto a TARGA y mirtazapina<sup>19</sup>. Este antipalúdico está en estudio por buena penetración de la barrera hematoencefálica (BHE) e inhibición de la replicación viral en tres tipos de células cerebrales distintas<sup>20,21</sup>. Se realizó seguimiento clínico, analítico y radiológico a los tres meses y posteriormente a los seis. En la siguiente consulta, el paciente presentó mejoría clínica con mantenimiento de la estabilidad inmunológica y



**Figura 6** Se ve un lipofago vacuolado en un área con leve hipertrofia astrocitaria y oligodendroglial (HE  $\times 40$ ).



**Figura 7** Comparación entre la RMN (T2) cerebral inicial y al año del tratamiento con TARGA y mefloquina. A) previo tratamiento (junio 2009); B) tras 1 año de tratamiento (junio 2010).

estabilización de las lesiones cerebrales en las imágenes radiológicas (fig. 6). Tras un año de tratamiento, el paciente ha empeorado mucho, probablemente por la evolución de la enfermedad, suspendiéndose la mirtazapina y la mefloquina (fig. 7).

## Diagnóstico final

Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

## Agradecimientos

A la Dra. Montes, del Servicio de Medicina Interna, especializada en coinfección VHC y VIH; a la Dra. Guevara, del Servicio de Neurología; a la Dra. Martínez, del Servicio de Radiología, todas ellas del hospital Universitario La Paz. Agradecemos también la colaboración del Dr. Salinero, Médico Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Gregorio Marañón y al Dr. Arnalich por la intervención con sus preguntas y moderación de dicha discusión clinicopatológica.

## Bibliografía

- Koralnik JJ, Bartlett JG, McGovern BH. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. [consultado 4/2010]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv\\_infe/17377&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv_infe/17377&selectedTitle=1~150&source=search_result).
- Bosche B, Dohmen C, Impekoven P, Zaro-Weber O, Reske D, Rubbert A, et al. Stroke after initiation of interferon-beta treatment for relapsing-remitting disseminated white matter disease. *Acta Neurol Scand*. 2006;113:433-6.
- Falco V, Olmo M, del Saz SV, Guelar A, Santos JR, Gutiérrez M, et al. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:26-31.
- Estébanez-Muñoz M, Montes ML, Ruiz-Seco P, Royo-Orejas A, González-García J, Arribas JR. Demyelinating disease in human immunodeficiency virus-infected patients without severe immunodepression. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:608-11.
- Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson J, Scheck AC, Rakela J. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S140-4.
- Metzler C, Lamprecht P, Hellmich B, Reuter M, Arlt AC, Gross WL. Leucoencephalopathy after treatment of Churg-Strauss syndrome with interferon {alpha}. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1242-3.
- Sas AR, Bimonte-Nelson H, Smothers CT, Woodward J, Tyor WR. Interferon-alpha causes neuronal dysfunction in encephalitis. *J Neurosci*. 2009;29:3948-55.
- Montes Santiago J, Pérez Fernández E, González Vázquez L, Morano Amado L, Fernández Martín J, Asorey Carballeira A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS: is there a change in patients treated with highly active antiretroviral therapies? *An Med Interna*. 2002;19:230-3.
- Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis*. 2009;199:77-83.
- Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4175-7.
- Cinque P, Koralnik JJ, Clifford DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology. *J Neurovirol*. 2003;9 Suppl 1:S88-92.
- Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7:461-9.
- Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, McArthur JC. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol*. 2001;7:353-7.
- García-Monco JC, Pinedo Brochado A, Escalza Cortina I. Neurological complications of the human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Neurologia*. 2007;22:312-9.
- Berger JR, Houff SA. Neurological infections: the year of PML and influenza. *Lancet Neurol*. 2010;9:14-7.
- Berger JR, Houff SA, Major EO. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *MAbs*. 2009;1:583-9.
- Mauricio Castillo M. Infectious and inflammatory processes. *Neuroradiology*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 278-80.
- Kloska SP, Husstedt IW, Schlegel PM, Anneken K, Evers S, Fischbach R, et al. Magnetic resonance imaging findings of the brain in adult HIV and AIDS patients. *Rofo*. 2008;180:21-9.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic

- infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1-207, quiz CE1-4.
20. 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1840-9.
21. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*. 2004;306:1380-3.