

Varón con infección por VIH con alteración neurológica de aparición brusca

Francisco Rodríguez-Arrondo, Aurora Valdivielso, Miguel Ángel von Wichmann y Xabier Camino

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

Caso clínico

Varón de 42 años con antecedentes personales de infección por el virus de hepatitis C (VHC) e hipertensión pulmonar grave en tratamiento con acenocumarol, sinde-nafilo y amlodipino, e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conocida desde mayo de 2001, grupo A-3 de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que había iniciado tratamiento anti-retroviral por vía oral hacía 3 semanas, con zidovudina 250 mg/12 h, lamivudina 150 mg/12 h y lopinavir/ ritonavir 400/100 mg/12 h. Asimismo se había iniciado profilaxis de infecciones oportunistas con cotrimoxazol (Septrin Forte®, 3 veces por semana) que no realizaba previamente. Los linfocitos CD4 eran de 117 copias/ml, la carga viral de $4,6 \times 10^5$ y la IgG de toxoplasma negativa. Acudió al servicio de urgencias refiriendo un cuadro progresivo de una semana de evolución de mareo, cefalea, dolor cervical, náuseas, vómitos y movimientos espásticos en brazos y piernas. A la exploración neurológica se objetiva una hemianopsia homónima derecha, marcha inestable, prueba dedo nariz alterada de forma bilateral de predominio derecho y prueba de Romberg positiva hacia la derecha.

El paciente había sido atendido en el servicio de urgencias 24 días antes por un cuadro de mareo en el que presentó una exploración neurológica con pares craneales normales, fuerza y sensibilidad sin alteraciones y pruebas cerebelosas dentro de la normalidad. En una revisión oftalmológica realizada 2 días antes del ingreso, por dificultad en la visión, sin realización de estudio campimétrico el único hallazgo fue una miopía.

Diagnóstico y evolución

En la TC se visualizó una lesión hipodensa corticosubcortical en lóbulo occipital izquierdo. La RM mostró múltiples áreas y focos de alteración de la señal con ligero efecto masa y sin captación de gadolinio (fig. 1), en el lóbulo occipital izquierdo, lóbulo temporal derecho, cuerpo calloso, tálamo izquierdo y sustancia blanca periventricular en el lóbulo frontal izquierdo.

El resultado del LCR fue de 7 células, con 47 mg de proteínas y glucosa normal. La tinción con tinta china,

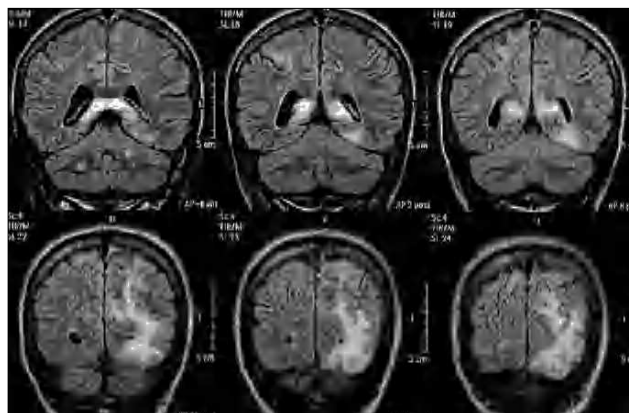


Figura 1. RM. Lesiones múltiples hipodensas corticosubcorticales, sin captación de gadolinio y con un ligero efecto masa.

antígeno criptocócico y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de enterovirus fueron negativos, y la PCR de virus JC positivo. La PCR de virus JC fue también positiva en orina. Los CD4 habían subido a 276 y la carga viral se había reducido en casi dos logaritmos.

Con la sintomatología, radiología y resultado positivo en LCR y orina de PCR a virus JC, se realizó el diagnóstico clínico de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Se inició tratamiento con cidofovir en dosis de 5 mg/kg cada 7 días durante 2 semanas y luego cada 2 semanas de mantenimiento y prednisona 30 mg/día, el paciente no presentó clara mejoría y comenzó con dificultad para la deglución, por lo que a las 2 semanas del ingreso se procedió a la retirada del tratamiento antirretroviral tras la cual se observó una discreta mejoría de la sintomatología, con disminución de la sensación de inestabilidad y de los mareos, lo que permitió poderle sentar fuera de la cama. Dado el efecto masa en la RM, el reciente comienzo del tratamiento antirretroviral y la rápida progresión del cuadro, con mejoría parcial y estabilización del cuadro tras la suspensión del tratamiento, se clasificó como un probable síndrome de reconstitución inmunitaria. El paciente permaneció estable con reintroducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con zidovudina, 250 mg/12 h, lamivudina, 150 mg/12 h, y nevirapina en dosis de 200 mg/día la primera semana, seguida de 200 mg cada 12 h con buena tolerancia. Se comenzó a descender las dosis de corticoides y se remitió a un centro de larga estancia, donde a los 2 meses del episodio presentó un cuadro de muerte súbita, probablemente relacionado con hipertensión pulmonar. No se realizó autopsia ni se pudo realizar control radiológico.

Correspondencia: Dr. F. Rodríguez-Arrondo.
Unidad de enfermedades infecciosas. Hospital Donostia.
Pº Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. España.
Correo electrónico: frodrig@chdo.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 1-6-2004; aceptado el 8-10-2004.

Comentario

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad causada por la infección del SNC por un papovavirus, el virus JC, que destruye de forma selectiva los oligodendrocitos y causa la desmielinización de la sustancia blanca cerebral. Aunque más del 80% de los adultos padece una infección asintomática por el virus JC¹, definida por la presencia de anticuerpos frente al virus, la leucoencefalopatía multifocal progresiva sólo se desarrolla en pacientes con alteración de la inmunidad celular, siendo el sida la causa predisponente más común².

El curso clínico de esta enfermedad antes del la época del TARGA era progresivo y subagudo, se manifiesta por un déficit focal neurológico junto con deterioro cognitivo. Afecta a la mielina de los lóbulos parietooccipitales, por lo que es frecuente que el paciente presente trastornos visuales en forma de hemianopsia homónima, ceguera cortical, alteración de la movilidad ocular o trastornos apráxicos³ como los que presentaba nuestro paciente.

Para su diagnóstico las técnicas de imagen que más se utilizan son la RM y la TC. La TC muestra lesiones hipodensas sin captación de contraste en la sustancia blanca. En la RM las lesiones aparecen como áreas de disminución de intensidad de la señal y sin efecto de masa. Esta técnica es más sensible a las lesiones de la sustancia blanca producidas por el virus JC.

En el estudio del LCR se puede realizar cultivo del virus o usar la técnica de PCR del virus JC que tiene una sensibilidad media en torno al 70% y una especificidad comprendida entre el 90 y el 100%⁴.

La detección del virus JC en orina sólo tiene significado clínico ante una sintomatología compatible ya que este virus puede ser excretado en orina por individuos totalmente sanos⁵.

El pronóstico que presentaban los pacientes afectados de leucoencefalopatía multifocal progresiva antes de la época del TARGA era de unos 5-6 meses de supervivencia, aunque también se encontraban formas de evolución más prolongadas. A partir de la era del TARGA aproximadamente dos tercios de los pacientes sobreviven. Recuentos de CD4 < 100 se asocian a una mayor mortalidad⁶. Se ha visto que pacientes con respuestas específicas de los linfocitos T al virus JC presentan un curso más indolente de la enfermedad⁵.

El síndrome de reconstitución inmunitaria se caracteriza por una favorable respuesta en cuanto a la inmunidad

del paciente con aumento de recuento de CD4 y disminución de la carga viral, sin embargo se produce de forma paradójica una rápida evolución de la enfermedad con lesiones más inflamatorias, con mayor captación de contraste e incluso efecto masa⁷. En los casos de diagnóstico reciente de leucoencefalopatía multifocal progresiva, podrían llegar a producirse el síndrome de reconstitución inmunitaria hasta en el 20%⁸ y hasta en el 50% de ellos la evolución puede llegar a ser fatal⁹. Este síndrome también se ha descrito en otras enfermedades como la toxoplasmosis cerebral o la tuberculosis. Algunos pacientes mejoran con la retirada del tratamiento antirretroviral, pero la evolución y el pronóstico son indeterminados. Hay autores que recomiendan el uso de corticoides ante esta situación clínica que debe realizarse con cautela¹⁰.

Bibliografía

1. Major EO, Amemiya K, Tornatore C, Houff S, Berger J. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:49-73.
2. Power C, Gladden JG, Halliday W, Del Bigio MR, Nath A, Ni W. AIDS and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology.* 2000;54:743-6.
3. Berger JR, Gallo BV, Concha M. Progressive multifocal leukoencephalopathy. En: Berger JR, Levy RM, editors. *AIDS and the nervous system*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 569-94.
4. Cinque P, Breit R, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: Cerebrospinal fluid analysis by polymerase chain reaction. *AIDS.* 1997;11:1-17.
5. Gasnault J, Kahraman M, De Goer de Herve MG, Durali D, Delfraissy JF, Taoufik Y. Critical role of JC virus-specific CD4 T-cell responses in preventing progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS.* 2003;17:1557-9.
6. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Dronda F, Baraia-Etxaburu J, and the GESIDA 11/99 Study Group. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *CID.* 2003;36:1047-52.
7. Hoffman C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:1142-4.
8. Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, Boschini A, Mussini C, Pierotti C, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:73-80.
9. Sadfar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *CID.* 2002;35:1250-7.
10. Du Pasquier RA, Koralknik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:25-31.