



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Enfermedad desmielinizante en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana sin inmunodepresión severa

Miriam Estébanez-Muñoz <sup>a,\*</sup>, Maria Luisa Montes <sup>a,b</sup>, Pilar Ruiz-Seco <sup>a</sup>, Aranzazu Royo-Orejas <sup>b,c</sup>, Juan González-García <sup>a,b</sup> y José Ramón Arribas <sup>a,b</sup>

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

<sup>b</sup> Grupo de Investigación en Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y Enfermedades Infecciosas, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de agosto de 2009

Aceptado el 14 de diciembre de 2009

On-line el 9 de abril de 2010

#### Palabras clave:

Enfermedad desmielinizante  
Leucoencefalopatía multifocal progresiva  
Esclerosis múltiple  
Inmunodepresión

### RESUMEN

**Objetivo:** Se analizaron los casos de lesiones desmielinizantes múltiples en pacientes con infección VIH sin inmunodepresión grave.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda a través de una base de datos informatizada y se seleccionaron aquellos pacientes con linfocitos CD4 superior a 200 cel/μL.

**Resultados:** Se encontraron 4 pacientes, tres presentaban coinfección con VHC, uno de ellos en tratamiento con peginterferón α-2b y ribavirina.

**Conclusión:** Los pacientes con infección VIH pueden desarrollar enfermedad desmielinizante aun sin inmunodepresión grave, probablemente favorecido por otros factores como la coinfección con VHC.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Demyelinating disease in human immunodeficiency virus-infected patients without severe immunodepression

### ABSTRACT

**Objective:** Human immunodeficiency virus (HIV) infected patients who did not have severe immunodepression were analysed for multiple demyelinating lesions.

**Methods:** Patients with a CD4 greater than 200/μL were selected after a search was made in a computerised data base.

**Results:** Four patients were found, three were co-infected with hepatitis C virus (HCV), with one of them on treatment with peg-interferon α-2b and ribavirin.

**Conclusion:** HIV infected patients can develop demyelinating disease without having severe immunodepression, probably favoured by other factors, such as co-infection with HCV.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto un aumento de la supervivencia global, y una disminución de la incidencia de varias infecciones oportunistas tanto a nivel sistémico como en el SNC. Sin embargo, la prevalencia de demencia asociada al VIH, y la encefalitis por el VIH no han disminuido en la misma proporción. Además se comunican nuevos casos de demencia y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con cifras de linfocitos

cúmulo de diferenciación 4 (CD4+) más elevadas de lo que solía ser habitual. Existen muy pocas comunicaciones en relación a la patología desmielinizante en la infección crónica por VIH sin inmunodepresión severa.

El objetivo de nuestro estudio fue revisar y analizar los casos de los últimos 10 años de pacientes con infección por el VIH y complicaciones neurológicas asociadas a lesiones múltiples de la sustancia blanca en los que la cifra de linfocitos CD4+ era superior a 200 cel/μL.

### Material, pacientes y métodos

Se trata de un estudio hospitalario, transversal con revisión retrospectiva de las historias clínicas. El período de estudio abarca

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mirestmun@gmail.com (M. Estébanez-Muñoz).

desde enero de 1998 hasta julio del 2008. Durante este periodo, en la Unidad de VIH (Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz) se ha realizado el seguimiento de 1.852 pacientes. Las características diagnósticas relevantes están recogidas en una base de datos informatizada. Se realizó una consulta en la base de datos utilizando los términos «enfermedad desmielinizante», «leucoencefalopatía multifocal» o «esclerosis múltiple». Se seleccionaron aquellos pacientes que en el momento de la presentación clínica tenían una cifra de linfocitos CD4+ por encima de 200 cel/ $\mu$ L. A continuación, se revisaron las historias clínicas y pruebas complementarias de cada uno de los pacientes. Para confirmar el diagnóstico radiológico se revisaron las RM cerebrales con un neurorradiólogo que no tenía conocimiento de los diagnósticos radiológicos previos ni de la historia clínica de los pacientes, excepto que se trataba de un caso infectado por el VIH. Los datos personales de los pacientes se mantuvieron en el anonimato de acuerdo con las leyes vigentes.

## Resultados

### Caso 1

Mujer con antecedentes personales de adicción a drogas por vía parenteral, infección por el VIH estadio C3, e infección crónica por VHC. En abril del 2003, desarrolla un cuadro de hemiparesia derecha con ataxia de la marcha. En la RM cerebral se objetivan lesiones en sustancia blanca en región frontal izquierda sin efecto de masa y con mínima captación de contraste. Ante el diagnóstico de sospecha de esclerosis múltiple se inicia tratamiento con bolos de metilprednisolona sin recuperación neurológica. En diciembre de 2003, presenta nuevos déficits focales con nuevas lesiones en sustancia blanca bilaterales en región frontal, cuerpo calloso y astas frontales. La paciente había abandonado el TARGA en los 2 últimos meses y recaído en el consumo de cocaína. Dos meses más tarde falleció sin que se pudiera realizar autopsia (tablas 1 y 2).

### Caso 2

Varón con antecedentes personales de adicción a drogas por vía parenteral, infección VIH estadio A2 y hepatopatía crónica VHC. En enero de 2005, inicia pérdida de fuerza progresiva en hemicuerpo izquierdo con amaurosis central bilateral. En la RM cerebral se objetivó afectación asimétrica, grave y extensa de la sustancia blanca periférica, con lesiones hiperintensas en secuencias TR e hipointensas en T1, sin efecto de masa ni captación de contraste. Se inicia TARGA y bolos de metilprednisolona. La evolución clínica y radiológica fue desfavorable, produciéndose el fallecimiento 2 meses después del inicio del tratamiento esteroideo. No se realizó necropsia (tablas 1 y 2).

### Caso 3

Mujer con antecedentes personales de infección VIH adquirida por vía heterosexual, estadio C3. Tras fracaso virológico múltiple había comenzado el tratamiento con lopinavir/ritonavir, estavudina, tenofovir/emtricitabina y maraviroc 26 meses antes del inicio del cuadro neurológico. Con este tratamiento experimentó mejoría inmunológica y control de la replicación viral. En septiembre de 2007, presenta pérdida progresiva de visión en campo temporal del ojo derecho y en cuadrante inferior nasal, con parestesias en hemicráneo derecho. Se realizó RM cerebral que objetivó 2 pequeñas lesiones hiperintensas inespecíficas en secuencias potenciadas en T2 y T2 con atenuación líquida (FLAIR) localizadas en la sustancia blanca subcortical, frontales bilaterales, sin captación de contraste. El cuadro neurológico progresa con aparición de nuevos déficits focales. Un mes después, se realiza una nueva RM cerebral y cervical en la que se objetivaron múltiples lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR de localización periventricular, en cápsulas y ganglios basales, y subcortical sin captación de contraste. A nivel medular, se observaron 3 lesiones hiperintensas con efecto masa. Se iniciaron bolos de metilprednisolona y se retiró maraviroc del tratamiento. La evolución fue satisfactoria (tablas 1 y 2).

**Tabla 1**

Características de los pacientes con lesiones desmielinizantes y CD4 > 200 cel/ $\mu$ L

Paciente	Edad	CD4* cel/ $\mu$ L	VIH-ARN* copias/ml	Infección VHC	TARGA	Otros tratamientos	Diagnóstico	Tratamiento	Evolución
1	33	392	< 50	Sí	Sí		Probable LMP	Esteroides	Éxito
2	44	330	14000	Sí	No		Probable LMP	TARGA, esteroides	Éxito
3	42	323	< 50	No	Sí		EM	Esteroides	Remisión parcial
4	38	176**	< 50	Sí	Sí	Peginterferón $\alpha$ -2b, ribavirina	Probable LMP	Mirtazapina	Estabilización

EM: esclerosis múltiple; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

\* En el momento de presentación del cuadro neurológico.

\*\* El conteo de linfocitos CD4 previo al inicio del tratamiento con peginterferón  $\alpha$ -2b y ribavirina era superior a 200 cel/ $\mu$ L.

**Tabla 2**

Resultados de las pruebas complementarias

LCR			Patrón de RM		Biopsia cerebral
PCR virus JC	Bandas oligoclonales	Otros			
Negativo	No	Índice IgG=0,4	Mixto: LMP y EM		Rechazada
Negativo	No se determinaron		LMP		Rechazada
Negativo	Sí		EM (4 criterios de Barkhof)		Rechazada
Negativo	No		LMP		Compatible con LMP

LCR: Líquido cefalorraquídeo; PCR: proteína C reactiva.

## Caso 4

Varón con antecedentes personales de adicción a drogas por vía parenteral, infección VIH estadio C3, y hepatopatía crónica por VHC (genotipo 1). En enero de 2008, se inició tratamiento de la hepatitis C con peginterferón  $\alpha$ -2b y ribavirina. En ese momento presentaba 210 CD4/ $\mu$ l (20%) y CV < 50 copias/ml. En la semana 18 de tratamiento desarrolló un cuadro de pérdida de fuerza en hemituerpo izquierdo asociado a cuadrantanopsia homónima superior derecha. La situación inmunológica en el momento del inicio de los síntomas fue de 176 CD4/ $\mu$ l (20%), y ARN-VHC indetectable. En la RM cerebral se evidenciaron lesiones múltiples hiperintensas en T2 y FLAIR e hipointensas en T1 con afectación bilateral y asimétrica de la sustancia blanca subcortical de predominio en lóbulos parietooccipitales, afectando a las fibras subcorticales en U, sin efecto masa. Se suspendió el tratamiento frente a la hepatitis C y ante la sospecha diagnóstica de LMP se inició tratamiento con mirtazapina manteniéndose el TARGA. En la biopsia cerebral se observaron áreas de desmielinización de la sustancia blanca con macrófagos cargados de lípidos, astrocitos hiperplásicos de gran tamaño y cuerpos de inclusión oligodendrogiales. El cultivo del tejido cerebral y la proteína C reactiva (PCR) del virus JC fueron negativos (tablas 1 y 2).

## Discusión

Los 4 casos descritos corresponden a pacientes con infección VIH sin inmunodepresión grave que presentaron déficit neurológicos asociados a afectación multifocal y extensa de la sustancia blanca. El primer diagnóstico que se plantea en estos casos es el de LMP.

La PCR del virus JC en LCR fue negativa en todos los casos, incluido el caso 4 con hallazgos histológicos típicos. La sensibilidad de esta determinación varía ampliamente de unos estudios a otros, desde un 16–82%<sup>1</sup>. Marzochetti et al<sup>2</sup> en un trabajo donde comparaban la rentabilidad diagnóstica de esta determinación en la era pre-TARGA con la era del tratamiento con TARGA, encontraron una sensibilidad significativamente mayor durante la primera etapa (89,5%), respecto a la segunda (57,5%). En este estudio, se identificó también que una cifra de linfocitos CD4 > 100 cel/ $\mu$ l se asociaba a una disminución en la probabilidad de que la determinación resultase positiva. En nuestro trabajo, 2 de los 3 pacientes con probable LMP estaban con TARGA, y todos presentaban CD4 elevados, lo que podría explicar la baja rentabilidad de la determinación en nuestros casos. Otros aspectos que explican la heterogeneidad de los resultados de sensibilidad de la PCR entre los distintos estudios son: el primer utilizado como diana para la PCR, el tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica hasta la obtención de la muestra de LCR, y si se había realizado estudio molecular ampliado por PCR a otros poliovirus<sup>3</sup>.

Los casos 1, 2 y 4 con diagnóstico de probable LMP, se presentaron en el contexto de coinfección de VHC y VIH. ¿Puede la infección por VHC estar jugando un papel? La afectación desmielinizante del SNC asociada al VHC se ha descrito en un pequeño grupo de pacientes. La mayor parte de los casos son secundarios a daño isquémico en relación a vasculitis por crioglobulinemia. En los casos sin crioglobulinemia se desconoce si la infección por VHC juega un papel casual o causal. A favor del primero, se ha identificado ARN de VHC en tejido cerebral de pacientes con leucoencefalopatía de origen desconocido<sup>4,5</sup>. Recientemente se está postulando que la infección por VIH favorece la replicación del VHC no solo en el hígado sino también en localizaciones extrahepáticas. En estudios de autopsia de tejido cerebral se han identificado formas replicativas de VHC en células

CD68 (macrófago y microglia). Una hipótesis emergente es que el VHC, facilitado por el propio VIH, infecte a las células mononucleares de la sangre periférica, que servirían como vehículo de entrada en la circulación cerebral. En el tejido cerebral, la infección se extendería a las células de la microglía, por las que tendría cierta afinidad, al derivar de la misma estirpe celular<sup>6</sup>. Por otro lado, el tratamiento del VHC con IFN- $\alpha$  y ribavirina (caso 4) también se ha asociado con el desarrollo de enfermedad desmielinizante. Se han descrito cuadros de leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes en hemodiálisis con infección VHC y en tratamiento con IFN- $\alpha$ <sup>7</sup>. Hay un caso publicado de LMP como complicación del tratamiento del VHC con IFN pegilado- $\alpha$ 2a y ribavirina, en paciente no VIH con CD4 de 144 cel/ $\mu$ l<sup>8</sup>. Además, en el ensayo clínico de registro del tratamiento con IFN pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH-VHC (estudio APRICOT) se notificaron 2 casos de probable LMP en paciente con CD4 superior a 100 cel/ $\mu$ l. Los mecanismos por los cuales el IFN puede facilitar la reactivación del poliovirus no están claros. La leucopenia y la disminución de la respuesta de CD4+ Th1 específica de virus<sup>9</sup> en relación al tratamiento son posibles mecanismos propuestos.

El caso 3 presentó un cuadro neurológico que cumplía los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple, según los criterios de McLeod. La esclerosis múltiple ha sido descrita asociada a la infección VIH en todas sus etapas, tanto en pacientes inmunocompetentes, como en inmunodepresión avanzada. No sabemos si el VIH, o si el maraviroc, fármaco inhibidor del receptor CCR5, pudo jugar un papel en el mecanismo etiopatogénico. En los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del maraviroc (MOTIVATE 1 y 2), no se notificó ningún caso de enfermedad desmielinizante; además el cuadro neurológico se inició 26 meses después del tratamiento combinado con maraviroc, por lo que parece poco probable que sea secundario a este fármaco.

Este trabajo revisa de forma específica las formas clínicas de enfermedad desmielinizante en paciente VIH sin inmunodepresión severa, en la era TARGA en España. Ninguno de nuestros casos se relacionó con la introducción del tratamiento antirretroviral, a diferencia de lo observado en la serie de Falcó<sup>10</sup>. En el análisis de éstos destaca la presencia de otros factores relacionados, más frecuentes en la población VIH, como la coinfección VHC y el tratamiento con IFN, que podrían estar implicados en el desarrollo de enfermedad desmielinizante.

## Bibliografía

- Weber T, Turner RW, Frye S, Ruf B, Haas J, Schielke E, et al. Specific diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 1994;169:1138–41.
- Marzochetti 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.
- Hammarin AL, Bogdanovic G, Svedhem V, Pirskanen R, Morfeldt L, Grandien M. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol.* 1996;34:2929–32.
- Bolay H, Söylemezoğlu F, Nurlu G, Tuncer S, Varli K. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg.* 1996;98:305–8.
- Seifert F, Struffert T, Hildebrandt M, Blümcke I, Brück W, Staykov D, et al. In vivo detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the brain in a case of encephalitis: evidence for HCV neuroinvasion. *Eur J Neurol.* 2008;15:214–8.
- 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.
- Kamar N, Kany M, Bories P, Ribes D, Izopet J, Durand D, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in hepatitis C virus-positive long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:E29.

8. Lima MA, Auriel E, Wüthrich C, Borenstein NM, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of hepatitis C virus treatment in an HIV-negative patient. *Clin Infect Dis.* 2005;41: 417–9.
9. Alatrakchi N, Di Martino V, Thibault V, Benhamou Y, Katlama C, Poynard T, et al. Decreased frequencies of virus-specific T helper type 1 cells during interferon alpha plus ribavirin treatment in HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS.* 2004;18:121–3.
10. Falcó 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;49:23–6.