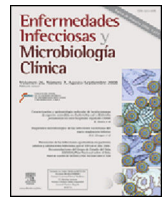




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Carta científica

Tratamiento con pembrolizumab en paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana y leucoencefalopatía multifocal progresiva



Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Human Immunodeficiency Virus infection

Mujer de 44 años, exusuaría de drogas por vía parenteral, con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de 19 años de evolución, inmunodepresión severa a pesar del buen control virológico (RNA <20 copias/ml, 120 CD4⁺/mm³, 10% de CD4⁺, cociente CD4⁺/CD8⁺ 0,20), y coinfección por VHB (HBsAg negativo), en tratamiento con tenofovir alafenamida + emtricitabina + darunavir/cobicistat (TAF+FTC+DRV/c) en pastilla única y profilaxis con cotrimoxazol, con serología y RNA de VHC negativas. Ingresa en nuestro hospital por cuadro progresivo de un mes de evolución de disartria, ataxia, dismetría en extremidades, temblor intencional, paresia de miembro inferior derecho (MID) y hemianopsia homónima derecha. En la TAC craneal presenta hipodensidad parietooccipital izquierda sugestiva de encefalomalacia por lesión isquémica previa, e hipodensidad de la sustancia blanca periventricular que sugiere enfermedad isquémica de pequeño vaso. Se realiza punción lumbar con salida de LCR de características bioquímicas normales y RMN cerebral que muestra datos de cerebelitis con aumento de señal en difusión y secuencias de TR

largo en la sustancia blanca e hipointensidad en T1, que no realiza tras contraste (fig. 1A).

La sospecha de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se confirma por PCR de virus JC en LCR positiva, siendo la carga viral (CV) de VIH en LCR <20 copias/ml. La PCR múltiple de otros patógenos, el cultivo y los anticuerpos onconeuronales en LCR son negativos. No se detectan en la paciente otros factores de riesgo para el desarrollo de LMP más allá de la inmunodepresión severa por la infección por VIH.

Previo aceptación fuera de ficha técnica, se inicia tratamiento con pembrolizumab, recibiendo 3 dosis de 2 mg/kg de peso separadas 4 semanas, con excelente tolerancia, sin presentar alteraciones clínicas ni analíticas atribuibles al tratamiento. La PCR de virus JC en LCR se negativiza a las 4 semanas de la primera dosis, y la paciente presenta progresiva mejoría de la ataxia y la fuerza, estabilidad de la disartria y mejoría radiológica a los 3 meses de la última dosis (fig. 1B), manteniendo negativa la PCR de virus JC en LCR. La CV de VIH en LCR y en plasma es siempre <20 copias/ml, y no existe reconstitución inmunológica, presentando a los 3 meses de la última dosis 150 CD4⁺/mm³, 9,1% de CD4⁺ y cociente CD4⁺/CD8⁺ de 0,18. Por ello atribuimos la mejoría al tratamiento con pembrolizumab.

La LMP es una infección oportunista del sistema nervioso central causada por el virus JC, que afecta casi exclusivamente a personas con inmunodepresión celular. Se caracteriza por una afectación multifocal progresiva de la sustancia blanca. La restauración de la inmunidad puede desembocar en un síndrome de reconstitución

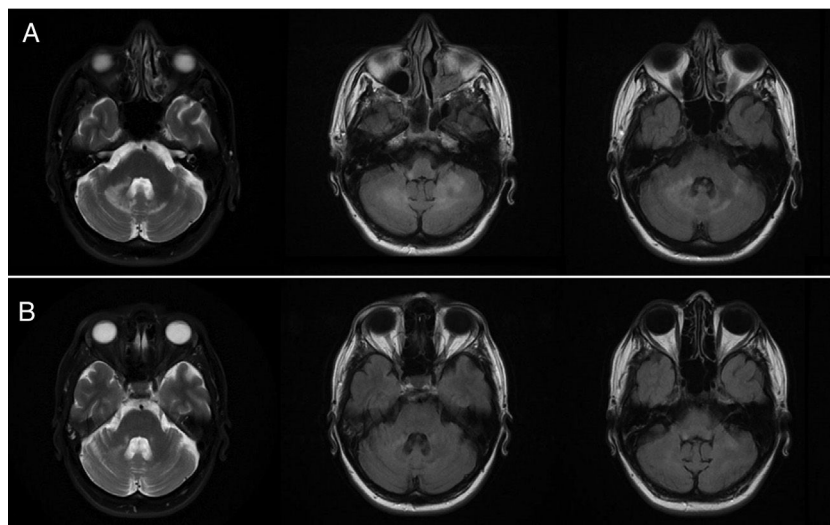


Figura 1. Pretratamiento (A) y postratamiento (B).

inmune conocido como LMP inflamatoria, en la que se produce empeoramiento clínico inicial y la captación de contraste de las lesiones en la RMN¹.

Ante un síndrome clínico-radiológico compatible el *gold standard* diagnóstico es la biopsia cerebral, si bien, dada su mayor morbilidad, en su lugar se emplea la PCR de virus JC en LCR, cuya sensibilidad es menor. De hecho, es común encontrar resultados negativos de la PCR en pacientes con sida que inician tratamiento antirretroviral (TAR). Estos pacientes deben considerarse como «posibles casos de LMP», después de la exclusión apropiada de otras entidades como el linfoma primario del sistema nervioso central, la encefalopatía por VIH y la toxoplasmosis. En los casos con características clínicas y radiológicas compatibles con LMP, pero con PCR negativa, se sugiere repetir la PCR en LCR, dejando la biopsia relegada a los casos en los que la repetición sea negativa¹.

El pilar del tratamiento es la restauración de la inmunidad con el TAR o la suspensión de inmunosupresores. Hasta ahora, el éxito de otros tratamientos ha sido limitado, con experiencias anecdóticas de eficacia, pero sin evidencia de beneficio clínico en ensayos aleatorizados o estudios prospectivos, o bien con efectos adversos mal tolerados, por lo que no se consideran a día de hoy un tratamiento efectivo: citarabina, cidofovir, topotecán, mirtazapina, mefloquina, maraviroc, interleukina-7 o terapia de células T virus-específicas². Como novedad, en varios trabajos recientes sobre un total de 10 pacientes con LMP, el tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmune, pembrolizumab o nivolumab (anticuerpos monoclonales que bloquean la proteína de muerte celular programada 1, [PD-1]), se asoció a mejoría clínica o estabilización en 7 de los 10 pacientes^{3–5}. Sin embargo, se han descrito casos de LMP tras tratamiento con nivolumab⁶.

En el mayor de esos estudios³, 8 adultos con LMP reciben de una a 3 dosis de pembrolizumab 2 mg/kg/cada 4–6 semanas. Este tratamiento redujo la expresión de PD-1 en linfocitos de sangre y LCR en los 8 pacientes. Cinco de ellos mejoraron o se estabilizaron clínicamente, presentando una reducción de la carga de virus JC en LCR y un aumento de los CD4⁺ y CD8⁺ con actividad anti-JC. En los otros 3 pacientes no se observó un cambio significativo en la carga viral o la magnitud de la respuesta inmune antiviral, y no hubo mejoría clínica.

Financiación

No hemos recibido ningún tipo de financiación para este propósito.

Agradecimientos

Agradecimiento a los Servicios de Farmacia y Neurología del hospital por su colaboración en el manejo de la paciente.

Bibliografía

1. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc [consultado 30 Ago 2019] Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
2. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Treatment and prognosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [consultado 30 Ago 2019] Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
3. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019;380:1597–605.
4. Rauer S, Marks R, Urbach H, Warnatz K, Nath A, Holland S, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Pembrolizumab. *N Engl J Med*. 2019;380:1676–7.
5. Walter O, Treiner E, Bonneville F, Mengelle C, Vergez F, Lerebours F, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. *N Engl J Med*. 2019;380:1674–6.
6. Martinot M, Ahle G, Petrosyan I, Martinez C, Gorun DM, Mohseni-Zadeh M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with nivolumab. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1594–6.

Marta Mozo Ruiz^{a,*}, Noemí Rosado Barrasa^b, Daniel Tena Gómez^c y Miguel Torralba González de Suso^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Azuqueca de Henares, Azuqueca de Henares, Guadalajara, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martamozo.rz@gmail.com (M. Mozo Ruiz).