

Leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente con leucemia mieloide aguda sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with acute myeloid leukaemia after allogeneic hematopoietic-cell transplantation

Sr. Editor:

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es un proceso desmielinizante causado por el poliomavirus JC en situaciones de inmunodepresión grave, con evolución habitualmente fatal¹. Entre los grupos de riesgo no relacionados con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) figuran los pacientes con neoplasias hematológicas, en particular de estirpe linfóide (leucemia linfática crónica y linfomas no Hodgkin) y sometidos a tratamiento con fludarabina y otros análogos de purinas^{2,3}. Si bien se han documentado casos de LMP en receptores de un trasplante de órgano sólido, mayoritariamente renal⁴, supone una complicación excepcional en el contexto del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)⁵⁻⁸.

Varón de 45 años, fumador activo, que en diciembre de 2008 recibió el diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA), tipo M2 según la clasificación FAB, con displasia trilineal, citogenética normal y riesgo molecular intermedio. Fue sometido a una terapia de inducción con idarrubicina (12 mg/m²/día durante tres días) y citarabina (200 mg/m²/día durante 7 días); la persistencia de blastos en el examen de médula ósea en el día +35 motivó un tratamiento de rescate según el esquema FLAG-Ida (fludarabina, citarabina, G-CSF e idarrubicina) acompañado de gemtuzumab ozogamicina (3 mg/m²), recibiendo en total dos ciclos. Tras obtener una remisión parcial en mayo de 2009 se llevó a cabo un TPH alogénico con acondicionamiento mieloablativo basado en fludarabina (160 mg/m²) y busulfán (12,8 mg/kg). A partir del segundo mes del procedimiento el paciente desarrolló extensas manifestaciones mucocutáneas de una enfermedad de injerto contra huésped (EICH), por lo que se inició tratamiento con ciclosporina (5 mg/kg/día) y esteroides (prednisona, 2 mg/kg/día) por vía oral. En diciembre de 2009 se modificó este régimen de inmunosupresión con la introducción de tacrolimus (0,1 mg/kg/día, con ajuste posterior para mantener niveles valle de 10-15 ng/mL) y mofetil-micofenolato (2 g/día), a fin de reducir la dosis de esteroides; posteriormente, y en vista del carácter refractario de la EICH, fue necesario recurrir a una tercera línea terapéutica con sirolimus (2 mg/día inicialmente, con intención de obtener niveles valle de 12-20 ng/mL). En mayo de 2010 el paciente consultó refiriendo una hemiparesia izquierda de varias semanas de evolución; la exploración neurológica evidenció una parálisis facial central izquierda, con disminución de la fuerza en hemicuerpo izquierdo y sin alteraciones de la sensibilidad. Una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral reveló dos lesiones de localización frontoparietal derecha y mesencefálica, hipointensas en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR, interpretadas como de probable etiología isquémica. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal, incluyendo tinciones de Gram y Ziehl-Neelsen, cultivos y PCR para virus herpes simple, varicela-zóster y poliomavirus JC y BK. En vista de los hallazgos de la neuroimagen y la negatividad del resto del estudio el paciente fue dado de alta con tratamiento antiagregante (ácido acetilsalicílico, 300 mg/día) y estrecho seguimiento ambulatorio. Al cabo de un mes comenzó con mioclonías en el miembro superior izquierdo, en tanto que la RMN cerebral de control mostró clara progresión de las lesiones, con aumento de la afectación hiperintensa en región parasagital del hemimesencéfalo derecho y circunvolución prefrontal, así como lesiones de nueva aparición en hemiprotuberancia y tálamo derechos, sin restricción de la difusión ni captación de

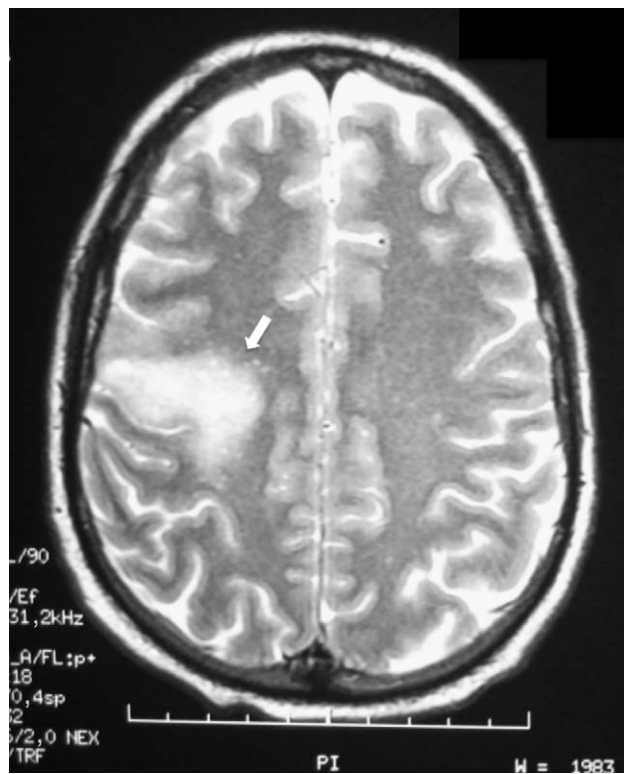


Figura 1. RMN cerebral (secuencia potenciada en T2) que demuestra una lesión hiperintensa en la circunvolución prefrontal derecha, con extensión a sustancia blanca profunda y sin captación de contraste paramagnético (flecha).

contraste paramagnético (fig. 1). En el estudio de espectroscopia se apreció un aumento de la relación colina/creatina, conservación del pico de N-acetil-aspartato y un pico de lactato, hallazgos en conjunto sugerentes de patología isquémica progresiva. Un segundo análisis de LCR resultó normal. Finalmente, una biopsia cerebral estereotáxica mostró infiltrados inflamatorios perivasculares a nivel cortical, con áreas extensas de desmielinización en sustancia blanca, numerosos macrófagos y astrocitos hipertróficos con núcleos atípicos e inclusiones; la inmunohistoquímica fue positiva para CD45 y el virus simio 40 (SV40), con estudios microbiológicos negativos. Una vez confirmado el diagnóstico de LMP se inició tratamiento con mirtazapina (15 mg/12 horas) a través de sonda nasogástrica, a pesar de lo cual el paciente experimentó un rápido deterioro neurológico, con afectación de pares craneales bajos y oculomotores y progresión de la hemiparesia, falleciendo a los 14 meses del TPH.

Un reciente estudio de base poblacional ha estimado en 35,4 casos por 100.000 pacientes/año la incidencia de LMP entre receptores de TPH². Varios de los ejemplos que recoge la literatura aparecen asociados al desarrollo de EICH en el período postrasplante y al empleo prolongado de regímenes de inmunosupresión que incluían, como en el caso aportado, anticalcineurínicos y antiproliferativos^{5,7,8}. También se ha demostrado el diagnóstico de LMP tras un TPH haploidéntico de donante emparentado⁶ o de un TPH de cordón umbilical⁷. En pacientes con infección por el VIH se ha venido comunicando una sensibilidad y especificidad de la PCR en LCR para el virus JC del 74 y el 96%, respectivamente, con un elevado valor predictivo negativo para el diagnóstico de LMP (próximo al 90%)⁹. Sin embargo, la rentabilidad de esta técnica en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a TPH aún no ha sido bien establecida y probablemente sea inferior, como sugieren tanto el presente caso como otros previos^{5,7}. Aunque ineficaz en nuestro paciente, la mirtazapina ha mostrado de forma ocasional cierto efecto estabilizador en el curso de la LMP, presumiblemente

por mediación de su efecto antagonista sobre los receptores serotoninérgicos (5-HT_{2A}) necesarios para la entrada del virus JC en las células gliales^{1,10}. Recientemente se ha comunicado el tratamiento exitoso de una LMP en un varón sometido a un TPH alogénico tras la infusión de linfocitos T específicos frente al virus JC obtenidos del donante y generados *in vitro*, abriendo prometedoras expectativas en relación con la potencial utilidad de la terapia adoptiva en la restauración de la respuesta citotóxica del receptor⁸.

En conclusión, el diagnóstico de LMP debería ser considerado ante cualquier déficit neurológico de evolución subaguda en un receptor de TPH, en particular si previamente ha sido sometido a tratamientos prolongados con análogos de purinas o inmunosupresores. Se desconoce el valor predictivo en tal escenario de la detección por PCR del poliovirus JC en LCR, por lo que su negatividad no permite excluir esta entidad ante un cuadro clínico-radiológico compatible.

Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Carlos Grande, del Servicio de Hematología del Hospital Universitario 12 de Octubre, su colaboración en la lectura crítica del manuscrito original.

Bibliografía

1. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010;9:425-37.
2. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology*. 2010;75:1323-6.
3. Saumoy M, Castells G, Escoda L, Marés R, Richart C, Ugarriza A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:433-6.

4. Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int*. 2005;17:658-65.
5. Kharfan-Dabaja MA, Ayala E, Greene J, Rojiani A, Murtagh FR, Anasetti C. Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:101-7.
6. Focosi D, Fazzi R, Montanaro D, Emdin M, Petrini M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a haploidentical stem cell transplant recipient: a clinical, neuroradiological and virological response after treatment with risperidone. *Antiviral Res*. 2007;74:156-8.
7. Sheikh SI, Stemmer-Rachamimov A, Attar EC. Autopsy diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy with JC virus-negative CSF after cord blood stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2009;27:e46-47.
8. Balduzzi A, Lucchini G, Hirsch HH, Basso S, Cioni M, Rovelli A, et al. Polyomavirus JC-targeted T-cell therapy for progressive multiple leukoencephalopathy in a hematopoietic cell transplantation recipient. *Bone Marrow Transplant*. 2010. doi: 10.1038/bmt.2010.221.
9. 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 Microbiol*. 1995;33:484-6.
10. Kesari S, Akar S, Saad A, Drappatz J, Koralnik IJ, DeAngelo DJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:3804-7.

Mario Fernández-Ruiz^{a,*}, Javier de la Serna^b, Juan Ruiz^c y Francisco López-Medrano^a

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mario.fdezruiz@yahoo.es (M. Fernández-Ruiz).

doi:10.1016/j.eimc.2011.03.013

Absceso epidural por *Pasteurella pneumotropica*

Epidural abscess caused by Pasteurella pneumotropica

Sr. Editor:

Pasteurella pneumotropica (*P. pneumotropica*) es un bacilo gram-negativo que se encuentra presente en la flora orofaríngea y respiratoria de numerosos animales, incluyendo perros, gatos y roedores. La infección en humanos ha sido descrita de forma excepcional en la literatura, motivo por el que decidimos comunicar el siguiente caso clínico de un paciente inmunocompetente que desarrolló una infección bacteriémica por *P. pneumotropica*.

Caso clínico

Un varón de 67 años ingresa en el hospital por un cuadro de dos días de evolución de fiebre, escalofríos y dolor lumbar bajo de características mecánicas no irradiado a miembros inferiores. Entre sus antecedentes personales destacaba la existencia de HTA a tratamiento con candesartán, fibrilación auricular permanente anticoagulado con acenocumarol, diverticulosis de sigma y colocación de prótesis de St Jude 5 años antes por insuficiencia mitral severa. En la exploración física general no se apreciaban alteraciones significativas, ni tampoco tenía déficits neurológicos. El paciente vivía en el área rural y convivía con varios animales

domésticos, aunque en el interrogatorio dirigido refería no haber recibido ninguna mordedura o arañazo previamente. Los análisis de sangre mostraban leucocitosis con desviación izquierda (15.100 leucocitos/mm³, 11.630 neutrófilos/mm³, 1.060 cayados/mm³). El examen en fresco de los hemocultivos mostró coccobacilos que se tiñeron como negativos en la tinción de Gram. Los hemocultivos se sembraron en placas de Agar sangre, Agar chocolate y Agar MacConkey, y se obtuvo crecimiento en las dos primeras placas de unas colonias grises, lisas y no hemolíticas. Las pruebas bioquímicas realizadas con el sistema API20NE (Biomérieux) resultaron en la identificación de *P. pneumotropica*, confirmado en el Centro Nacional de Microbiología. Las reacciones de oxidasa, catalasa, indol y ureasa fueron positivas, produjo descarboxilación de la ornitina, acidificación de la xilosa, maltosa y sacarosa y redujo los nitratos a nitritos. El microorganismo resultó sensible a ampicilina (CIM ≤ 8), cefalosporinas (cefalotina ≤ 8, cefuroxima ≤ 4, cefotaxima ≤ 1), aminoglucósidos (gentamicina ≤ 4), quinolonas (ciprofloxacino ≤ 0,12) y trimetoprim-sulfametoxazol (≤ 2/38). Se realizó RM de columna lumbar, en la cual se observó un absceso epidural anterior a nivel L4-L5, con afectación del músculo psoas-ilíaco izquierdo, así como de los platillos inferior de L5 y superior de S1 (fig. 1). Se pautó tratamiento con ciprofloxacino durante 4 semanas, por vía intravenosa la primera semana (400 mg/12 horas), y posteriormente oral (750 mg/12 horas). No fue necesario el drenaje quirúrgico o percutáneo de los abscesos. La evolución clínica fue favorable con resolución completa de la sintomatología, y en una