

9. Sekhar LN, Heros RC, Lotz PR, Rosenbaum AE. Imaging of internal carotid artery pseudoocclusion. *J Neurosurg.* 1980;52:782–9.
10. Guardia Mas E, de Juan Delado M, Ruscalleda Nadal J, Solé Llenas J. Apunte histórico de la primera angiografía cerebral realizada en España. *Neurología.* 1990;32:209–167210.
11. Linares-Palomino JP, Ros-Díez E. Pseudooclusión carotídea. *Angiología.* 2004;56(Supl 1):S289–303.
12. Fürst G, Saleh A, Wenserski F, Malms J, Cohnen M, Aulich A, et al. Reliability and validity of noninvasive atheromatous pseudoocclusion of the internal carotid artery. *Stroke.* 1999;30:1444–9.

I. Iniesta^{a,b,*}, A. Lamballe^c, M. Rodríguez^{a,b}, J. Duignan^a, S. Zaman^d, I. Watson^b, P. Cariga^{a,b} y A. Ranta^{a,b}

^a *Neurology Department, Palmerston North Hospital, Palmerston North, Nueva Zelanda*

^b *Stroke Unit, Palmerston North Hospital, Palmerston North, Nueva Zelanda*

^c *Radiology Department, Palmerston North Hospital, Palmerston North, Nueva Zelanda*

^d *Internal Medicine Department, Palmerston North Hospital, Palmerston North, Nueva Zelanda*

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: iniesta.ivan@gmail.com, Ivan.Iniesta@midcentraldhb.govt.nz (I. Iniesta).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.09.003>
0213-4853/

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente inmunocompetente



Progressive multifocal leukoencephalopathy in an immunocompetent patient

Sr. Editor:

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LPM) es una enfermedad producida por la reactivación del virus JC (JCV) en pacientes severamente inmunodeprimidos, tales como VIH o aquellos con tratamientos inmunosupresores. Afecta a los oligodendrocitos del sistema nervioso central, lo que conlleva a una clínica neurológica como crisis epilépticas, trastornos de la conducta, déficits motores, ataxia, etc., junto con un curso progresivo. Es característico en la neuroimagen, la aparición de lesiones multifocales, subcorticales y, normalmente, sin efecto masa ni captación de contraste.

El diagnóstico de presunción está basado en la sospecha clínica o radiológica, y la detección del ADN del JCV por PCR en el LCR. El diagnóstico definitivo se alcanza solo cuando el ADN o proteínas virales son detectadas en el tejido cerebral. El tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos con LPM consiste en la restauración del sistema inmunitario, bien sea con la toma de tratamiento antirretroviral, bien con el abandono del tratamiento inmunosupresor.

Sin embargo, la LPM puede afectar a individuos inmunocompetentes.

Presentamos el caso de un varón de 72 años, sin antecedentes destacables, que acude a urgencias refiriendo alteración de la marcha de forma progresiva y alteración del campo visual de 5 meses de evolución.

La exploración física mostraba una extinción visual izquierda, y una debilidad moderada de la extremidad inferior izquierda. Los test neuropsicológicos confirmaban la extinción y mostraban dislexia, acalculia y disgrafía.

Se realizó una RMN que mostraba una hiperintensidad parieto-occipital derecha, subcortical en FLAIR/T2, sin captación de contraste ni efecto masa, con brillo en difusión

y sin restricción en el ADC. El estudio espectroscópico mostraba un leve incremento del ratio Cho/NAA y la presencia de lípidos y lactato.

Todos estos hallazgos eran consistentes con una etiología inflamatoria o infecciosa, y menos probable, neoplásica. Se realizó un amplio estudio analítico, siendo todos los resultados normales: vitaminas, hormonas tiroideas, marcadores tumorales, población linfocitaria, estudio citológico de sangre periférica y VIH. También se realizó una TC toracoabdominal, sin signos de neoplasia.

Dada la estabilidad de los síntomas y las características no específicas de la RMN, se decidió realizar tras unas semanas, una nueva RMN de forma programada. Sin embargo, 2 semanas tras el alta, el paciente acude de nuevo a urgencias por deterioro clínico, con hemiparesia izquierda y afasia. Se realizó una nueva RMN, mostrando un aumento de la lesión con afectación cortical y del cuerpo calloso (fig. 1). Debido a la sospecha de un proceso inflamatorio o infeccioso, se decidió la realización de una punción lumbar. El análisis del LCR mostraba una proteinorraquia leve (5 células/mm³, 110 eritrocitos/mm³, glucosa 72 mg/dl y proteínas 62,2 mg/dl), sin bandas oligoclonales.

Dado el progreso rápido de los síntomas y la lesión, se realizó una biopsia cerebral que mostró inclusiones nucleares atípicas en astrocitos, con proliferación y acumulación de macrófagos espumosos. El estudio inmunohistoquímico mostraba una sobreexpresión de p53 y una expresión intensa de SV40 (antígeno del poliomavirus) en astrocitos, así como inclusiones víricas observadas por microscopio electrónico (fig. 2). Todos estos hallazgos eran compatibles con el diagnóstico definitivo de LPM. La PCR del JCV en LCR había sido analizada, con 50.536 copias/ml.

Un mes tras el ingreso, el paciente falleció debido a la progresión de la enfermedad.

En pacientes inmunocompetentes, la LPM es extremadamente rara. Hasta ahora, tan solo 7 casos han sido descritos, de ellos, solo 4 tenían confirmación histológica^{1–6}. Pero de estos, no en todos los casos estaba claro si había alteración del sistema inmunológico: un paciente tenía niveles reducidos de IgA, CD8 y *natural killers*, otro era portador de hepatitis B y uno tenía DM tipo 2 y niveles bajos de IgG, IgM y el VIH no había sido evaluado. De estos casos, solo

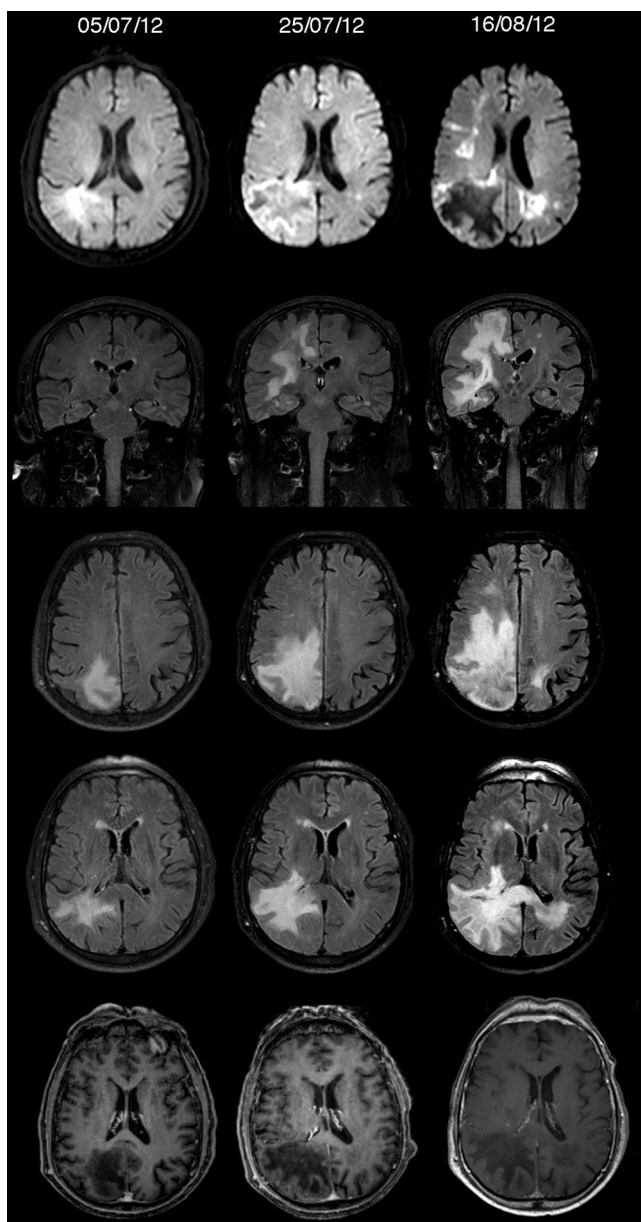


Figura 1 Difusión, cortes coronal y axial de FLAIR, y T1 con gadolinio. Secuencia temporal de la RMN del paciente. Inicia con una lesión parieto-occipital derecha, hiperintensa en FLAIR/T2, sin captación de contraste ni efecto masa, con brillo en difusión. Se aprecia cómo en aproximadamente un mes la lesión progresa, pasando de ser focal en un inicio, a multifocal con afectación del cuerpo calloso y también cortical.

2 tuvieron un curso favorable, el paciente con DM y el que presentaba niveles bajos de IgA.

Nuestro caso muestra una LMP confirmada histológicamente sin causa neoplásica o inmunológica subyacente, y sin otros tratamientos previos, con una presentación atípica en RMN. Todo ello enfatiza la idea de que la LMP debería estar incluida en el diagnóstico diferencial de lesiones de sustancia blanca rápidamente progresivas, incluso cuando se trate de un inicio focal con afectación cortical, en un individuo inmunocompetente.

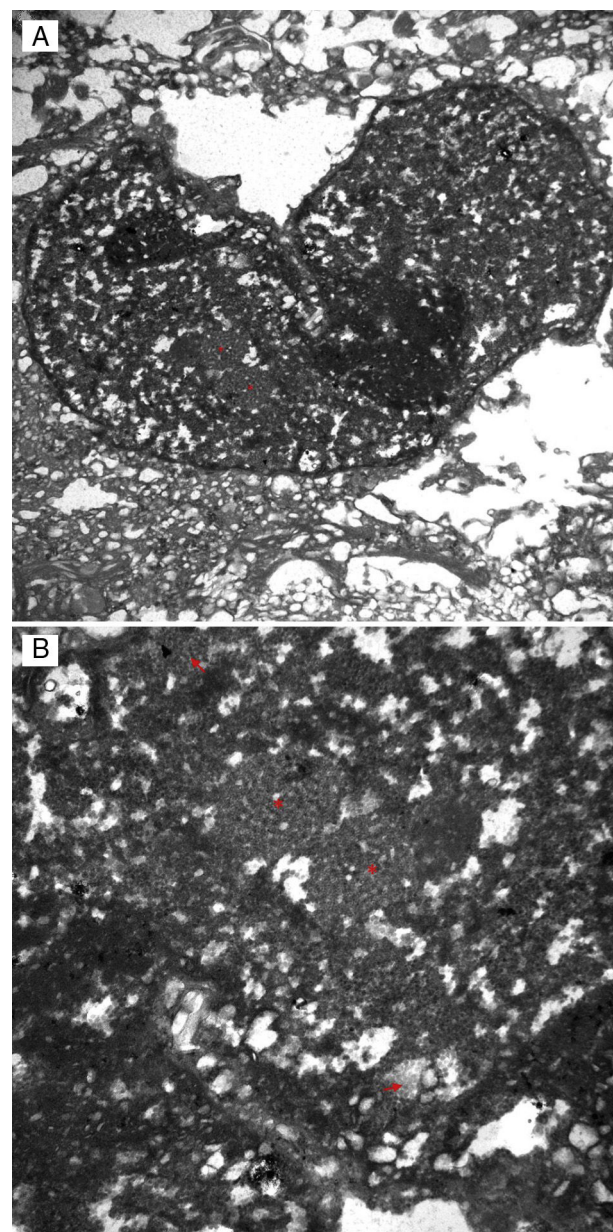


Figura 2 Imágenes por microscopio electrónico: A) Núcleo astrocitario con abundantes partículas virales en el nucleoplasma (mostrado con un asterisco). B) Aumento de la imagen previa que se focaliza en 2 inclusiones donde se muestran las cápsidas virales (mostrado con asterisco).

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses por parte de los autores, ni financiación obtenida para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Naess H, Glad S, Storstein A, Rinaldo CH, Mørk SJ, Myhr KM, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in an immunocompetent patient with favourable outcome. A case report. *BMC Neurol.* 2010;10:32.

2. Chang Y, Lan M, Peng C, Wu H, Chang D, Liu J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an immunocompetent Taiwanese patient. *J Formos Med Assoc.* 2007;106: S60–4.
3. Christakis PG, Okin D, Huttner AJ, Baehring JM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an immunocompetent patient. *J Neurol Sci.* 2013;326:107–10.
4. Bosh J, Sumalla J, Mauleón A, Rovira A, Molins A, Acarín N. Progressive multifocal leukoencephalopathy in elderly immunocompetent patients. Report of 2 cases [Article in Spanish]. *Rev Neurol.* 1999;29:133–7.
5. Johansen KK, Torp SH, Rydland J, Aasly JO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an immunocompetent patient? *Case Rep Neurol.* 2013;5:149–54.
6. Gourineni VC, Juvet T, Kumar Y, Bordea D, Sena KN. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 62-year-old

immunocompetent woman. *Case Rep Neurol Med.* 2014, 549271.

E. Muiño*, M.A. Rubio, I. Navalpotro y E. Munteis

Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.muinho@gmail.com (E. Muiño).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.08.004>
0213-4853/

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

Encefalopatía hiperamoniémica en relación con mieloma múltiple



Hyperammonemic encephalopathy associated with multiple myeloma

Sr. Editor:

La encefalopatía difusa es un motivo común de interconsulta hospitalaria a Neurología, siendo su etiología y severidad muy variables, por lo que exige una correcta aproximación diagnóstica junto un adecuado manejo para alcanzar su resolución¹.

La encefalopatía hiperamoniémica es una causa de encefalopatía en el ámbito hospitalario, asociada a diversos escenarios clínicos, siendo uno de los más frecuentes la insuficiencia hepática secundaria a cirrosis. Las causas no hepáticas de la hiperamoniemia en adultos son medicamentos como el ácido valproico o fármacos quimioterápicos, infecciones por gérmenes productores de ureasa, cirugías recientes como uretero-sigmoidoscopia o cirugía bariátrica, shunt porto-cava, elevado aporte proteico vía parenteral o incluso errores congénitos del metabolismo de inicio en el adulto, como son el déficit de ornitina transcarbamilasa y carbamil fosfato sintetasa^{2,3}.

En pacientes con mieloma múltiple, son comunes la encefalopatía por uremia elevada, hipercalcemia e hiperviscosidad, siendo muy infrecuente la hiperamoniémica, que tiene una elevada mortalidad y requiere un alto índice de sospecha e instauración de tratamiento quimioterápico precoz^{4,5}.

Describimos el caso de una mujer de 82 años con mieloma múltiple en estadio avanzado con hipergammaglobulinemia IgG lambda, de 2 años de evolución, que se encontraba en el quinto ciclo de tratamiento quimioterápico con lenalidomida y dexametasona, tras primera línea fallida de tratamiento con melfalán, prednisona y bortezomib. Comenzó con un cuadro clínico de un mes y medio de evolución consistente en irritabilidad, desorientación y disminución del apetito, así como somnolencia, motivo por el que fue ingresada en hematología. Fue valorada de urgencia

por Neurología por estupor, sin clínica neurológica focal asociada, encontrándose afebril, sin otro hallazgo relevante a la exploración. El perfil hepático, la coagulación, la creatinina, la urea, el calcio y las proteínas totales resultaron normales. Presentaba una anemia normocítica normocrómica. Tomografía computarizada craneal, normal. El EEG urgente mostró un enlentecimiento generalizado y no reactivo de la actividad de fondo, con ondas agudas trifásicas de distribución generalizada, presentes durante todo el registro (fig. 1). Ante los hallazgos del EEG, se solicitó una determinación de amonio, constatándose niveles muy elevados (151 $\mu\text{mol/l}$ [valor de referencia 11-51 $\mu\text{mol/l}$]). Se instauraron medidas anti-encefalopatía, pero se desestimaron nuevas líneas de tratamiento quimioterápico por decisión de la familia de la paciente, falleciendo en el mes siguiente al diagnóstico.

El amonio, producto tóxico de degradación de las proteínas, se incorpora al ciclo de la urea en hígado, eliminándose por vía renal. Si incrementa, difunde pasivamente a través de la barrera hematoencefálica, ejerciendo un efecto neurotóxico. Se incorpora en los astrocitos formándose glutamina, produciendo edema celular, alterando la regulación del flujo sanguíneo córtico-subcortical y conduciendo al edema cerebral si la instauración es aguda⁶⁻⁸. Estos cambios biológicos se traducen, desde el punto de vista clínico, en situaciones de alteración del nivel atención y de conciencia de diversa severidad. En los registros electroencefalográficos es común encontrar enlentecimiento difuso de la actividad cerebral, que ocasionalmente se acompaña de ondas trifásicas. La génesis de las ondas trifásicas parece deberse a una actividad anormal en los circuitos tálamo-corticales^{9,10}, aunque estas no son específicas, se observan en diferentes cuadros clínicos¹¹. En nuestro caso, su presencia en el contexto de una encefalopatía difusa fue orientativa para completar el estudio metabólico con una determinación de amonio.

La fisiopatología de la hiperamoniemia en el mieloma múltiple es incierta. Se indica la posibilidad de una leucemización que predisponga a producir hiperamoniemia¹², invasión del hígado por células plasmáticas causando un shunt porto-sistémico¹³, o bien que el metabolismo y la degradación de las grandes cantidades de inmunoglobulinas incrementen el amonio, superándose el aclaramiento