

Leucoencefalopatía multifocal progresiva en el contexto de un síndrome de reconstitución inmunológica inflamatoria

Progressive multifocal leukoencephalopathy in context of immune reconstitution inflammatory syndrome

Francisco Bernal-Cano, Jorge Suárez, Eugenio Meek

RESUMEN

El síndrome de reconstitución inmunológica inflamatorio (SRII) la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, VIH, es una entidad clínica rara caracterizada por la recuperación del sistema inmune reflejada en un dramático aumento del conteo linfocitario T CD4+ y disminución de la carga viral del VIH en suero al corto tiempo de haber iniciado o reiniciado terapia antirretroviral altamente efectiva TARAE. Usualmente se manifiesta con un deterioro paradójico del estado del paciente secundario en la mayoría de los casos a una activación o reactivación de procesos infecciosos oportunistas que se encontraban silentes o en estado de remisión y puede comprometer la integridad de cualquier sistema en el organismo, incluyendo el sistema nervioso central, cuyo compromiso es inusual. A continuación expondremos el caso de un paciente a quien se le diagnosticó leucoencefalopatía multifocal progresiva como parte de este síndrome, que posterior a la suspensión temporal del tratamiento antirretroviral, administración de esteroides y de mirtazapina, mostró estabilización clínica de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: VIH, leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome de reconstitución inmunológica inflamatorio, síndrome de inmunodeficiencia humana.

(Francisco Bernal-Cano, Jorge Suárez, Eugenio Meek. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en el contexto de un síndrome de reconstitución inmunológica inflamatoria. *Acta Neurol Colomb* 2009;25:257-261).

SUMMARY

Immune reconstitution inflammatory syndrome IRIS in context of severe immunosuppression secondary to human immunodeficiency virus HIV is a clinical entity characterized by immune system restoration usually seen shortly after commencing highly active antiretroviral therapy HAART. This syndrome is defined by a dramatic rise of T lymphocyte CD4+ count in addition to a HIV viral load drop in serum and typically it is manifested by a paradoxical clinical impairment due to an activation/reactivation of infectious opportunistic processes previously under immune surveillance or quiescence. Any human body system can be affected including the central nervous system which involvement is uncommon. We present a case report of progressive multifocal leukoencephalopathy in the setting of IRIS who following temporary HAART cessation, corticosteroids and mirtazapine administration showed signs of recovery.

KEY WORDS: HIV, progressive multifocal leukoencephalopathy, immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS, PML.

(Francisco Bernal-Cano, Jorge Suárez, Eugenio Meek. Progressive multifocal leukoencephalopathy in context of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Acta Neurol Colomb* 2009;25:257-261).

Recibido: 13/07/09. Revisado: 4/09/09. Aceptado: 13/10/09.

Francisco Bernal-Cano, Jorge Suárez, Neurólogo, Neuroinfectólogo. Unidad de Infectología. Eugenio Meek, Departamento de Patología. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia.

Correo electrónico: Bernal.f@javeriana.edu.co

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 38 años con diagnóstico de infección por VIH realizado en 1997 en contexto de neumonía por *P. Carinni* y angiomas bacilar; su conteo linfocitario T CD4+ inicial se encontró por debajo de 50 células/ μ L y durante un transcurso de 10 años el promedio del mismo se halló entre 200 y 300 células. Interrumpió su seguimiento médico al igual que la toma de antirretrovirales (zidovudina, lamivudina, lopinavir y ritonavir) por el periodo de un año. En abril de 2008 reinicia el mismo tratamiento antirretroviral experimentando ocho semanas después cambios en el comportamiento resumidos en letargo, tendencia al mutismo y confusión. Su familia buscó asistencia hospitalaria, donde a su ingreso la exploración neurológica reveló marcado compromiso de velocidad psicomotora, atención y fluidez, así como desorientación temporo-espacial y hemiparesia izquierda. Se solicitaron los siguientes paraclínicos: hemograma, electrolitos, glicemia; perfiles hepático, renal y tiroideo; radiografía de tórax posterolateral y serología, todos fuera de rango patológico. Determinación de anticuerpos IgG e IgM para *Toxoplasma gondi* negativos. Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral simple y con gadolinio, que mostró tres lesiones de aspecto desmielinizante en ambos lóbulos frontales, con edema alrededor de tipo vasogénico, sin realce posterior a la administración del medio paramagnético (Figura 1).

Posteriormente se realizó punción lumbar que mostró un líquido cefalorraquídeo claro con presión de apertura y análisis citoquímico dentro de parámetros normales; tinción de Gram y Zielh Nielsen no mostraron gérmenes; tinta china negativa, látex para *Criptococo neoformans* y VDRL no reactivos; reacción de la cadena de polimerasa (PCR) para *Toxoplasma gondi* y *Mycobacterium tuberculosis* negativa. El paciente tenía un reporte reciente de conteo CD4+ en 380 células/ μ L y carga viral para VIH en suero menor de 40 copias por ml. Se consideró la posibilidad de una leucoencefalopatía multifocal progresiva LMP en el contexto de un síndrome de reconstitución inmunológico inflamatorio SRIL. Se suspendió temporalmente el tratamiento antirretroviral y se inició tratamiento con dexametasona endovenosa durante una semana, continuando fase de descenso con prednisolona de manera ambulatoria por un lapso de cuatro semanas. Dos semanas posteriores a su egreso, se hizo biopsia por estereotaxia de una de las lesiones localizada en el lóbulo frontal derecho. El análisis histopatológico mostró varios infiltrados de macrófagos, astrocitosis y linfocitos perivasculares, con presencia de placas de desmielinización características de LMP (Figura 2).

A las dos semanas de haberse obtenido el reporte final de patología el paciente reinició tratamiento antirretroviral, esta vez con abacavir, didanosina, lopinavir/ritonavir, y se adicionó mirtazapina, 30

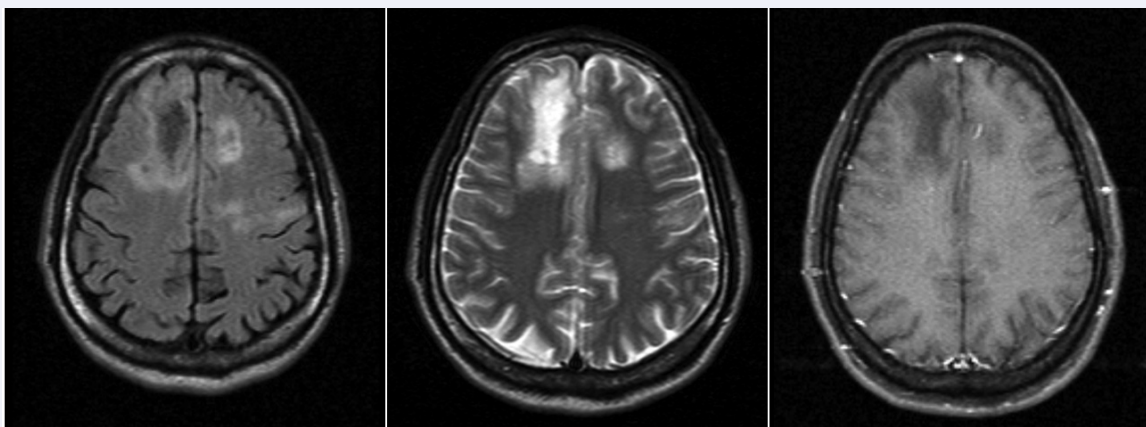


FIGURA 1. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CEREBRO CON GADOLINIO. SE OBSERVAN AL MENOS TRES LESIONES DE ASPECTO DESMIELINIZANTE CON POSIBLE NECROSIS, LOCALIZADAS EN AMBOS LÓBULOS FRONTALES, CON EDEMA VASOGÉNICO PERILESIONAL. POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDIO PARAMAGNÉTICO NO HAY CAPTACIÓN DEL MISMO POR PARTE DE LAS LESIONES; HALLAZGOS SUGESTIVOS DE LMP.

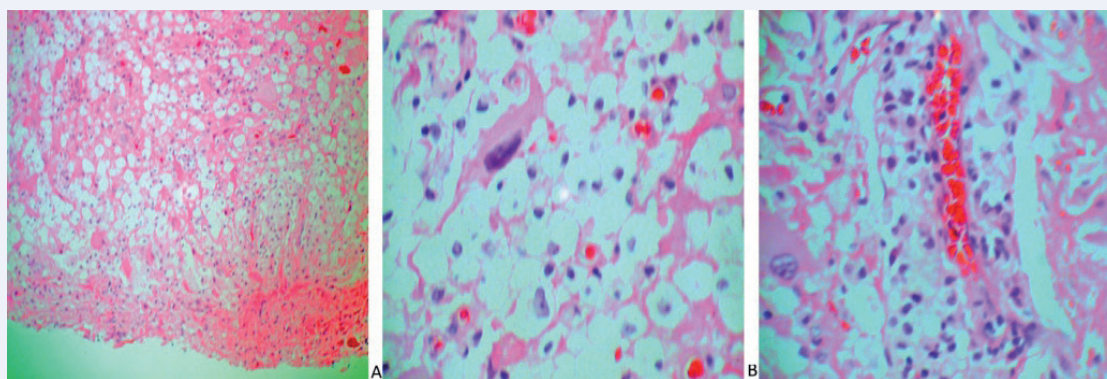


FIGURA 2. TEJIDO NERVIOSO CENTRAL (HEMATOXILINA-EOSINA). A) INFILTRADO POR ABUNDANTES HISTIOCIDIOS ESPUMOSOS. B) SE OBSERVAN CAMBIOS REACTIVOS A NIVEL DE LOS ASTROCIDIOS. C) ESCASOS OLIGODENDROCITOS E INFILTRADO INFLAMATORIO LINFOIDE FOCAL PERIVASCULAR.

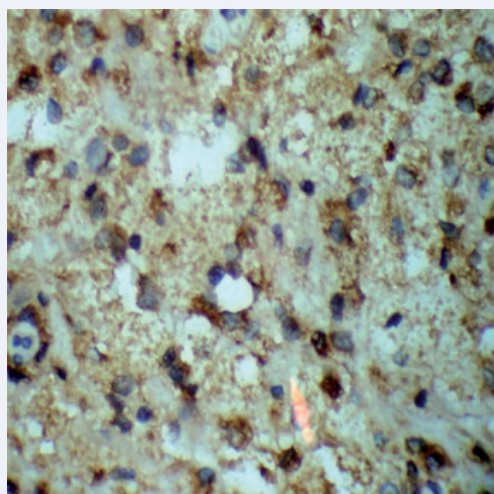


FIGURA 3. TEJIDO NERVIOSO CENTRAL CON GRAN REACTIVIDAD EN EL ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA CD68.

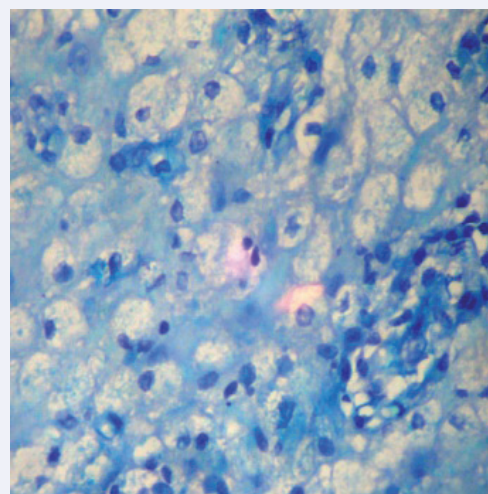


FIGURA 4. TEJIDO NERVIOSO CENTRAL (HISTOQUÍMICA PARA LUXOL FAST), CON PÉRDIDA Y DEGLUCIÓN DE LA MIELINA POR LOS HISTIOCIDIOS.

mg/día. Un mes después se solicitó nueva RMN cerebral de control que no mostró cambios significativos con respecto al estudio previo. Se pidió además un nuevo conteo linfocitario T CD4+, que se encontró en 116 células/ μ L, manteniendo una carga viral en suero para VIH en rango de no detección.

El paciente, aunque continuó con compromiso atencional y de velocidad psicomotora, ha mostrado durante el transcurso de este año importante mejoría clínica, la cual se refleja en independencia para la realización de actividades básicas de la vida diaria. Por otra parte, el aspecto imagenológico de las lesiones

descritas en el parénquima cerebral han permanecido estables y su conteo linfocitario T CD4+ actual se encuentra en 148 células/ μ L, con carga viral para VIH en rango de no detección. El tratamiento anti-retroviral y la administración de mirtazapina han continuado sin modificación.

DISCUSIÓN

Con el advenimiento de la TARAE se ha generado una importante disminución de la frecuencia de infecciones oportunistas entre los pacientes con

infección por VIH, con lo cual se ha conseguido una reducción significativa en la tasa de mortalidad asociada a estas patologías. Sin embargo, un subgrupo de pacientes que reciben TARAE puede presentar deterioro clínico paradójico a pesar de lograr un control satisfactorio sobre la replicación del VIH y un aumento en el conteo linfocitario T CD 4+. Este escenario clínico, conocido como síndrome de reconstitución inmunológico, SRII, es el resultado de una respuesta inflamatoria excesiva dirigida a antígenos de procesos infecciosos en fase de remisión o inactivos y usualmente ocurre cuando el conteo linfocitario T CD4+ se encuentra por debajo de 50 células/ μ L (1, 2). Se han reportado en la literatura varias manifestaciones del SRII, entre las cuales sobresalen exacerbaciones de tuberculosis pulmonar y cerebral, linfadenitis secundaria al complejo mycobacterium avium, exacerbaciones de criptococosis meníngea y uveítis por CMV. El abordaje terapéutico de este síndrome incluye, además de iniciar o continuar un tratamiento antibiótico dirigido con el fin de disminuir la carga antigénica, la suspensión temporal o continuación de la TARAE y el uso de medicamentos antiinflamatorios. Sin embargo, estas dos últimas medidas son tema de discusión.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es un ejemplo de ello, ya que constituye una entidad patológica que puede presentarse en el escenario de un SRII (3). Esta enfermedad es producida por el virus JC, un poliomavirus que ataca los oligodendrocitos y astrocitos a nivel del sistema nervioso central comprometiendo el cerebro, el tallo y, en raras, la médula espinal (4). Después de ocurrida la infección primaria por virus JC este permanece en estado de latencia en el parénquima renal, la médula ósea y el tejido linfoide; su reactivación por lo general ocurre en un contexto de severa inmunosupresión celular, permitiendo su diseminación hematógena a través de las células blancas y linfocitos B (5).

Reportamos el caso de un paciente que presentó LMP en contexto de un SRII tardío teniendo como escenario el reinicio de TARAE muy probablemente con un conteo linfocitario T CD4+ por debajo de 100 células/ μ L. Se presume que el mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de la LMP en este paciente es el mismo para el de otras infecciones oportunistas que comprometan la integridad del sistema nervioso central: presencia de polimorfismos

en los genes de citoquinas liberadas por la detección de diversos antígenos que pueden precipitar el desarrollo de un SRII a través de la erradicación del patógeno oportunista antes o después de iniciar TARAE o exacerbando una respuesta inmunológica dirigida al antígeno *per se* (6).

Recientemente Tan y colaboradores (7) publicaron una revisión retrospectiva de 54 pacientes que presentaron LPM en el curso de un SRII, para lo cual utilizaron cinco criterios diagnósticos:

1. Diagnóstico confirmado de infección por VIH.
2. El diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva establecido por detección del DNA del virus JC en líquido cefalorraquídeo, o características histopatológicas compatibles con LPM en parénquima cerebral, o la presencia de características clínicas y radiológicas típicas de la enfermedad previa exclusión de enfermedades oportunistas, incluyendo linfoma primario de SNC.
3. Tratamiento con terapia antirretroviral combinada que resulte en una disminución de la carga viral para VIH.
4. Síntomas consistentes con una condición inflamatoria o infecciosa que emerja durante el tratamiento antirretroviral.
5. Los síntomas no pueden ser explicados por un nuevo proceso infeccioso adquirido, el curso esperado por una nueva infección oportunista o toxicidad medicamentosa.

Este trabajo mostró que el 80% de los pacientes presentó la enfermedad dentro de los primeros tres meses de haber iniciado TARAE, y el conteo linfocitario T CD4+ aumentó a una tasa mediana aproximada de 14 células/ μ L por semana. Observamos que nuestro paciente no sólo cumple con los criterios diagnósticos propuestos por Tan sino que su comportamiento inmunológico se ajusta a los datos descritos en esta revisión.

No existe un tratamiento definitivo para el SRII con compromiso del SNC y es incierto si la suspensión temporal del tratamiento antirretroviral o el uso de esteroides modifican el curso de la enfermedad (8). Este abordaje terapéutico surge al inferir un posible efecto de la suspensión del estímulo inmunológico de la TARAE sobre la magnitud del

compromiso inflamatorio del parénquima cerebral y la supresión de una respuesta potencialmente citotóxica que desencadene muerte celular (9). Para la LMP asociada al SRII el escenario no es diferente, ya que aún no se han publicado ensayos clínicos al respecto y el papel de los esteroides es anecdótico. Algunos autores sugieren el uso de esteroides ante la inminencia de deterioro neurológico secundario a un síndrome de hipertensión endocraneana que conlleve a un cuadro de herniación cerebral (7, 10,11).

A pesar del aumento de la incidencia de casos de LMP en contexto de infección por VIH, enfermedades linfoproliferativas o estados de inmunosupresión, en general hasta el momento no se ha identificado un tratamiento totalmente efectivo para esta enfermedad. Entre los pacientes con infección por VIH que cursan con LMP y que no reciben TARAE, la mortalidad se ubica alrededor del 100%. El uso de TARAE en casos de inmunosupresión severa facilita una reconstitución inmunológica que reduce la mortalidad relacionada con la LMP hasta un 60% (4), sin embargo este porcentaje aun es muy alto, lo cual hace necesario el advenimiento de nuevas estrategias terapéuticas para esta enfermedad.

Estudios *in vitro* han demostrado que el compromiso de las células gliales por el virus JC está parcialmente mediado a través del receptor serotoninérgico 5-hidroxitriptamina 2A (5HT_{2A}) (12). Esto ha sugerido que el bloqueo farmacológico de dicho receptor podría bloquear la entrada del virus JC a estas células, lo cual modificaría el curso clínico de la LMP (12,13). Existen reportes de casos acerca del uso de la mirtazapina en el control de la progresión de la enfermedad, hasta el momento con buenos resultados (14,15). Nuestro paciente recibe desde la fecha del diagnóstico de LMP este medicamento a dosis de 30 mg/día, experimentando buena tolerancia. Hasta el momento no hay un consenso acerca de la dosis ni el tiempo de duración de este tratamiento. No obstante, se ha sugerido que debe ser continuado al menos hasta lograr un estado inmunológico capaz de contener el advenimiento o reactivación de procesos oportunistas (16).

AGRADECIMIENTOS

María Clara Castro, José Roberto Tamara, Sandra Valderrama, Carlos Gómez, Ellen Mendivelson e

Iván Tenorio, por su apoyo en la descripción de este caso. De igual manera, al Dr. Julio César Castellanos, director del Hospital Universitario San Ignacio, y al Dr. Carlos Álvarez, jefe de la Unidad de Infectología de la misma institución, por su apoyo a la consulta de neuroinfectología.

REFERENCIAS

1. Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 2006; 8; 67: 383-88.
2. Riedel DJ, Pardo CA, McArthur J, et al. Therapy Insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 557-65.
3. Shelburne SA, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 2003; 5: 67-9.
4. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006; 60: 162-173.
5. Bernal-Cano F, Joseph JT, Koralnik IJ. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *J Neurovirol* 2007; 13: 474-76.
6. Price P, Morahan G, Huang D, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS* 2002; 16: 2043-47.
7. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 28;72: 1458-64.
8. Bernal-Cano F. El virus de inmunodeficiencia humana, VIH, y el sistema nervioso. Principios generales. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24: 124-41.
9. Berger JR. Steroids for PML-IRIS: a double-edged sword? *Neurology* 2009; 28;72: 1454-55.
10. Martínez JV, Mazzioti JV, Efron ED, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. *Neurology* 2006; 67:1692-94.
11. Lima MA, Koralnik IJ. New features of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy and natalizumab. *J Neurovirol* 2005; 11 suppl. 3: 52-7.
12. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JC, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004; 306: 1380-83.
13. Santagata S, Kinney HC. Mechanism of JC virus entry into oligodendrocytes. *Science* 2005; 309: 381-382.
14. Verma S, Cikurel K, Koralnik I, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007; 196: 709-11.
15. Lanzafame M, Ferrari S, Lattuada E. Mirtazapine in an HIV-1 infected patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infect Med* 2009; 17: 35-7.
16. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009; 66: 255-58.