

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 3

Enfermedades infecciosas y autoinmunes

Lección 9

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Dra. Lucienne Costa-Frossard França

CSUR de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal

1. Introducción

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección oportunista, rara y catastrófica del sistema nervioso central (SNC) causada por un poliomavirus conocido como virus John Cunningham (VJC) en homenaje al primer paciente en el que fue aislado por primera vez en 1971. Este virus, que suele provocar infecciones asintomáticas de por vida en humanos durante la infancia, puede reactivarse en contextos de inmunosupresión y producir la LMP. Tras los últimos avances en el conocimiento de esta enfermedad, se han establecido fenotipos con mejor pronóstico a largo plazo, muy relacionados con el enfoque terapéutico utilizado⁽¹⁾.

2. Etiología y fisiopatogenia

2.1. Virus John Cunningham

El VJC, también conocido como poliomavirus humano 2, es uno de los primeros virus que se aisló de la familia *Polyomaviridae*, que se ha expandido hasta llegar a los 14 virus humanos conocidos en la actualidad. Inicialmente, se han descrito como agentes oncogénicos infecciosos en los ratones, ahora se conoce su presencia en una amplia variedad de mamíferos, aves, peces y artrópodos. Los estudios han informado tasas de prevalencia en la población general que aumentan con la edad y varían entre el 60 y el 80% en individuos de 70 años^(2,3), variabilidad esta muy dependiente también de la prueba serológica aplicada.

El VJC es un pequeño virus sin envoltura, antiguo y ubicuo, que parece haber evolucionado conjuntamente con las poblaciones humanas⁽⁴⁾. Mide 45 nm de diámetro, tiene genoma circular de ADN bicatenario⁽⁵⁾. Su cápside tiene forma icosaédrica.

Penetra en las células huésped principalmente a través de la unión de partículas virales a restos de ácido siálico, seguida de endocitosis mediada por clatrina. La replicación viral, la síntesis de proteínas y el ensamblaje de partículas virales dependen de la maquinaria celular del huésped. Los estudios *in vitro* han demostrado que el receptor de serotonina 5-HT 2A podría facilitar la entrada del virus en las células gliales⁽⁶⁾.

2.2. Patogenia

El VJC aislado en la orina tiene una arquitectura genética estable y solo una modesta variación de la región de control reguladora no codificante (NCCR). Se ha denominado VJC arquetipo o salvaje. Es la forma transmisible que se encuentra en el medio ambiente⁽⁵⁾.

Se cree que la transmisión de la forma arquetípica de VJC ocurre por contacto persona a persona, típicamente durante la niñez, por transmisión horizontal a través de la cohabitación a largo plazo, más comúnmente de padres a hijos. También podría transmitirse por alimentos y agua contaminados.

Es posible que el virus se propague desde la orofaringe (puede aislarse, de hecho, en las amígdalas y en el tejido linfático intestinal), por vía hematógena a sitios secundarios como la médula ósea, los tejidos linfoides, los riñones y posiblemente el cerebro. En individuos sanos, el VJC establece una infección persistente asintomática en el riñón, lo que da como resultado una eliminación intermitente del virus en la orina de aproximadamente el 30% de la población general. En pacientes con deterioro prolongado y profundo de la inmunidad celular, el VJC puede adquirir mutaciones y, con ellas, la capacidad de infectar el SNC⁽⁷⁾.

Cuando el virus se reactiva y se replica, sufre una serie de reordenamientos genéticos con deleciones complejas, traslocaciones y duplicaciones en tándem adquiridos intraindividualmente y que pueden dar lugar al patógeno prototípico con tropismo tisular, que conducen a neuroinvasión e infección lítica de la sustancia blanca (predominantemente oligodendrocitos y astrocitos)⁽⁵⁾.

2.3. Fisiopatología

No se conoce dónde ni cómo el virus adquiere su neurotropismo. Tampoco está claro cuándo y cómo llega al SNC. Lo que sí parece más claro es la implicación de la inmunidad celular en el control de la infección.

La LMP ocurre de forma muy excepcional en personas inmunocompetentes. Por otro lado, se puede observar reactivación viral y viremia por VJC incluso en pacientes sin LMP, si hay alteración de la respuesta inmune celular. La reactivación del VJC es más frecuente en pacientes con déficits de linfocitos CD4+, lo que a la vez se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad. Esta reactivación promueve una mayor variabilidad de reordenamientos de

NCCR, lo que implicaría acumulación de eventos mutacionales. Por otra parte, los linfocitos CD8+ tienen un papel fundamental en la prevención y la resolución de la enfermedad⁽¹⁾.

Sin embargo, no todos los pacientes inmunosuprimidos desarrollan LMP, lo que sugiere la participación de otros factores modificadores del riesgo como las mutaciones hacia variantes más agresivas, los factores genéticos del huésped, la enfermedad subyacente en cuestión y el fármaco inmunosupresor utilizado.

Durante las últimas décadas, la mayoría de los casos de LMP se daban en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (hasta el 80%), aunque la evidencia sugiere que esta proporción se está desplazando hacia cifras más bajas. El segundo grupo en frecuencia (aproximadamente el 10%) son los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, especialmente linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica. El tercer grupo lo representan pacientes con esclerosis múltiple (EM) en tratamiento con natalizumab, que constituyen menos del 5% de los casos. También están especialmente predispuestos los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos o médula ósea y algunas enfermedades inflamatorias crónicas. Por último, se han descrito algunos raros casos de pacientes sin un factor predisponente identificable y que suelen estar asociados con edad avanzada⁽⁶⁻⁸⁾ (**Figura 1**).

La fisiopatología de la LMP se define por un modelo de 3 etapas⁽⁸⁾:

- Estadio 1: el arquetipo de virus no patógeno establece una infección persistente en el riñón y posiblemente una infección latente en otros sitios secundarios en individuos inmunocompetentes; para la mayoría de las personas, la infección permanece en esta etapa de infección subclínica.
- Estadio 2: ocurre más comúnmente en el contexto de un deterioro prolongado y profundo de la inmunidad celular, lo que permite la reactivación viral y la acumulación de reordenamientos genéticos del NCCR, que conduce a la aparición de prototipos neuropatógenos del VJC. El virus podría acceder al cerebro durante la etapa 1 o la etapa 2.
- Estadio 3: la LMP propiamente dicha (**Figura 2**).

Fármaco	Indicaciones
Belatacept	Trasplante renal
Belimumab	Lupus eritematoso sistémico
Brentuximab vedotina	Linfoma de Hodgkin
Ciclosporina	Trasplantes
Dimetilfumarato	Esclerosis múltiple
Efalizumab	Psoriasis
Fingolimod	Esclerosis múltiple
Ibrutinib	Leucemia linfática crónica, linfoma de manto, granulomatosis de Wegener
Micofenolato de mofetilo	Trasplantes
Natalizumab	Esclerosis múltiple
Obinutuzumab	Leucemia linfática crónica
Ocrelizumab	Esclerosis múltiple
Ofatumumab	Esclerosis múltiple
Rituximab	Leucemia linfática crónica, linfoma no -Hodgkin
Ruxolitinib	Mielofibrosis
Sirolimus	Trasplantes
Tacrolimus	Trasplantes
Vedolizumab	Enfermedad de Crohn

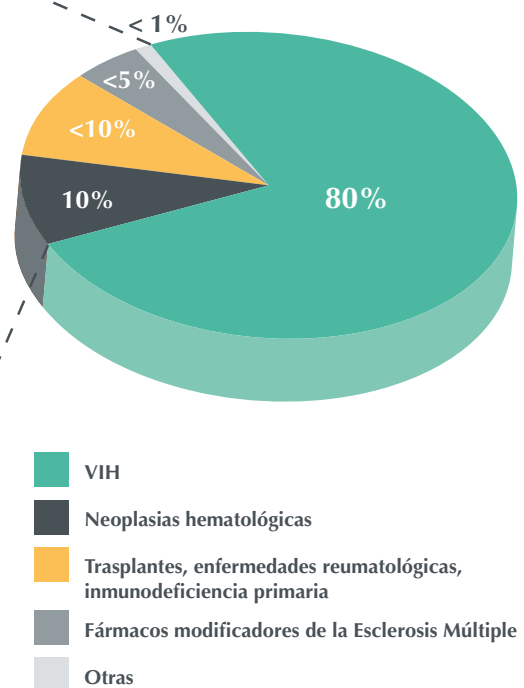


Figura 1. Factores de riesgo para leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Adaptada de: Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021 Jan;17(1):37-51. PMID: 33219338. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

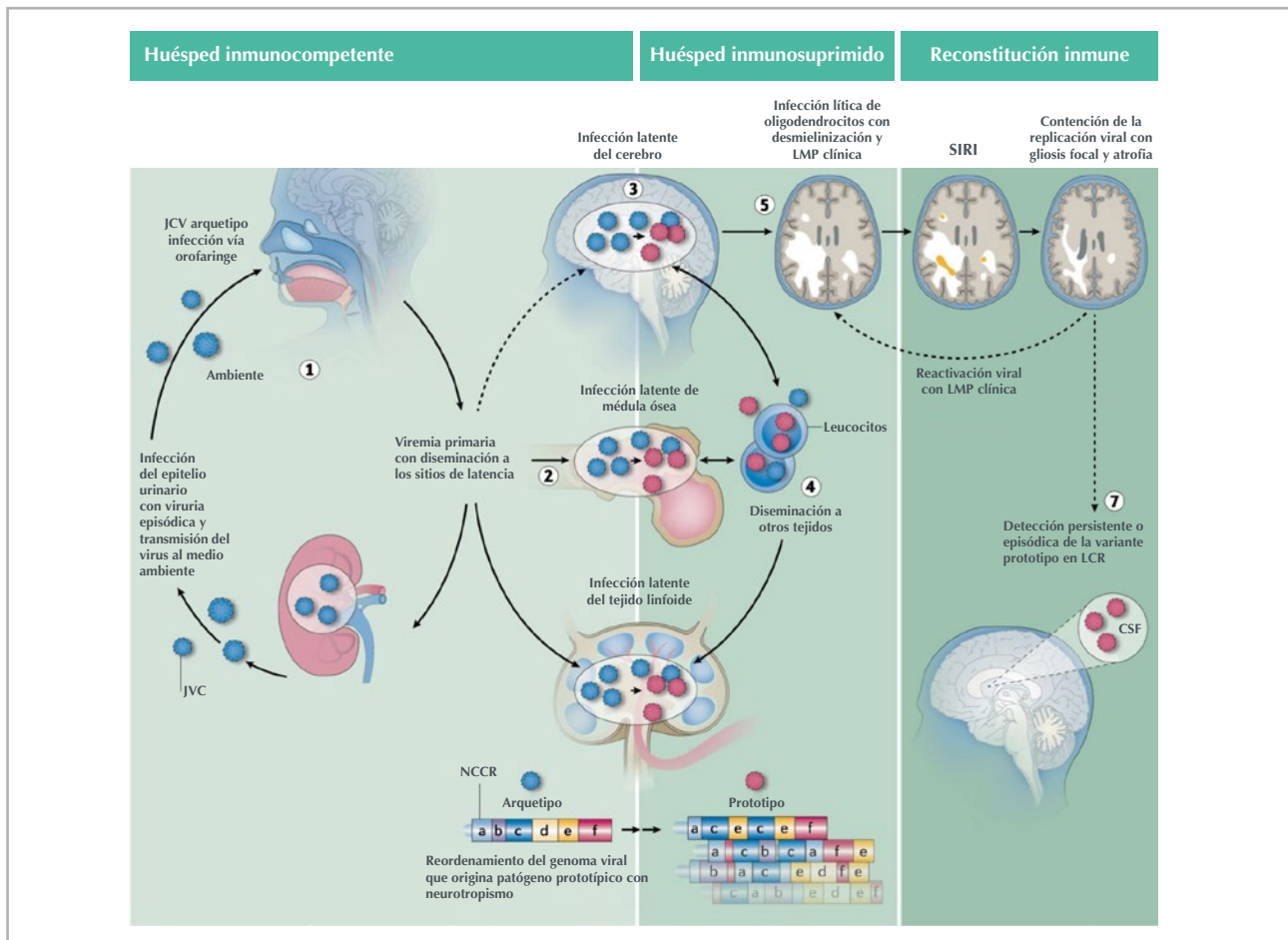


Figura 2. Fisiopatología de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Modificado de: Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021 Jan;17(1):37-51. PMID: 33219338. LCR: líquido cefalorraquídeo.

3. Clínica

3.1. Síntomas y signos

Como el VJC puede afectar cualquier área del SNC, las manifestaciones clínicas son muy variables. La LMP puede ser monofocal al inicio y mantenerse así tanto clínica como radiográficamente. Sin embargo, es más frecuente que evolucione a un cuadro clínico multifocal.

Se observan alteraciones cognitivoconductuales en entre un tercio y la mitad de los pacientes. Otros síntomas frecuentes son los déficits motores, sensitivos y del campo visual, ataxia, afasia, disartria, alteraciones de coordinación, diplopía, cefalea y las convulsiones (ocurren en entre el 20 y el 44% de los pacientes).

No se han descrito casos de afectación de los nervios ópticos. Los síntomas visuales, cuando aparecen, suelen ser consecuencia de la afectación de las radiaciones ópticas. Hay raros casos descritos de afectación de médula en muestras patológicas, sin claro correlato clínico, posiblemente debido a la abrumadora afectación cerebral de estos escasos pacientes. No hay datos de afectación del sistema nervioso periférico⁽⁹⁾.

3.2. Evolución fenotípica⁽¹⁾

Las observaciones epidemiológicas distinguen 3 eras distintas que han condicionado cambios importantes en los fenotipos de LMP. Tras su primera descripción en 1958, la LMP era rara y con un desenlace casi siempre fatal. Durante la pandemia del VIH, la incidencia de la enfermedad aumentó drásticamente, de forma que estaba presente en hasta el 5% de los pacientes con VIH. Se caracterizaba por una ausencia de actividad inmunitaria antiviral significativa y se hace mención a ella habitualmente como “LMP clásica”.

Con la introducción de las terapias antirretrovirales combinadas en 1996, esta proporción disminuyó significativamente y se estableció la reconstitución inmunitaria como una forma de prevenir la LMP y de aumentar las posibilidades de supervivencia. Estos casos también están presentes en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores, especialmente natalizumab, rituximab o efalizumab (retirado del mercado por su asociación con LMP). Estas formas de LMP

presentan diferentes grados de función inmune preservada o que resultan de la reconstitución inmune. Son conocidas como LMP inflamatoria, iatrogénica y asintomática.

Por último y en el extremo de la evolución, hay una inflamación extensa que en sí misma puede conducir a una lesión inmunomediada, la LMP SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune) (Figura 3).

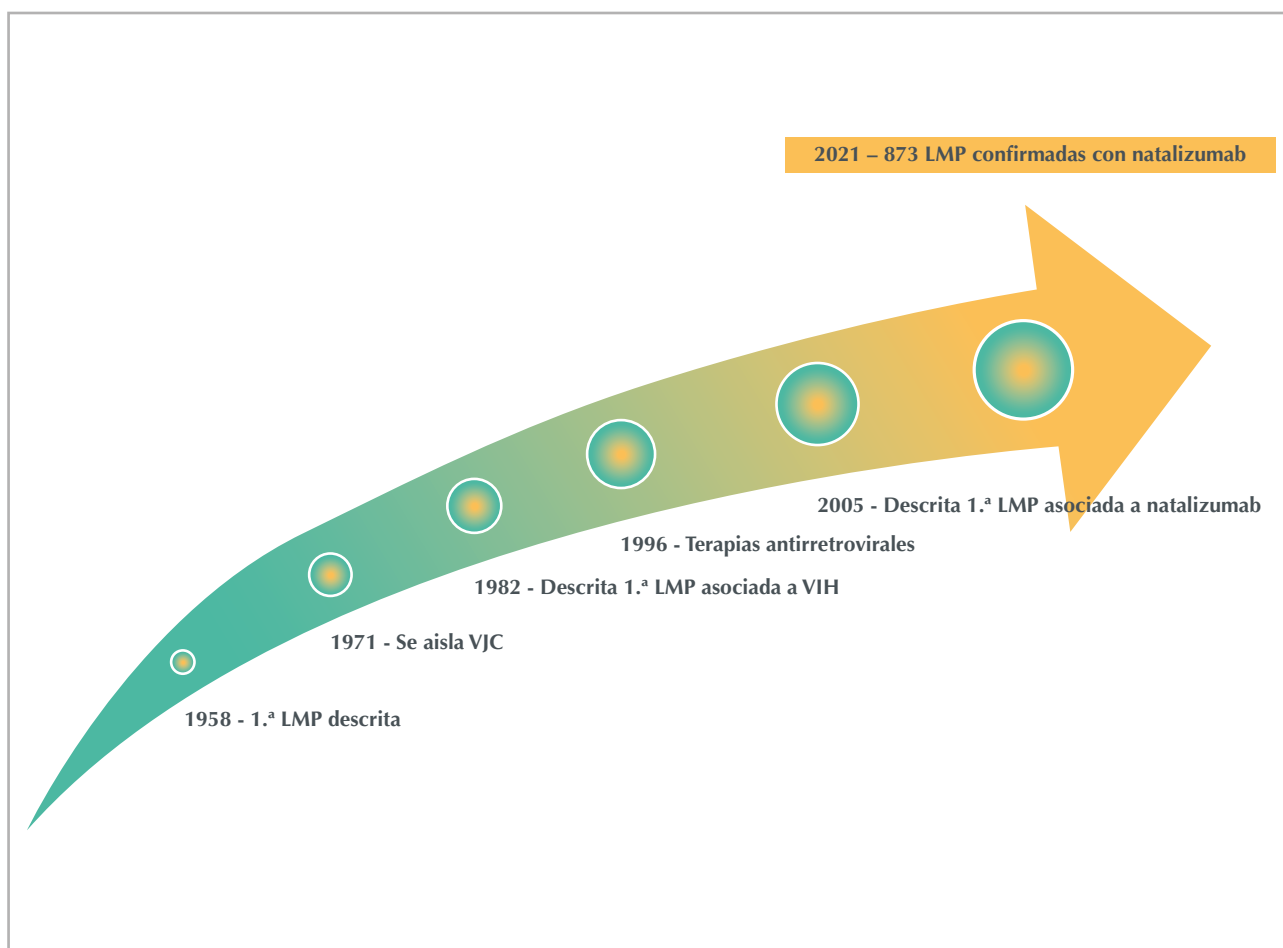


Figura 3. Hitos en el conocimiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

3.2.1. Leucoencefalopatía multifocal progresiva clásica

Descrita inicialmente como consecuencia de enfermedades linfoproliferativas (predominantemente la leucemia linfocítica crónica y otras neoplasias malignas de células B), suele aparecer en el contexto de la quimioterapia citotóxica, el trasplante de células madre, la irradiación corporal total o las terapias con anticuerpos monoclonales dirigidos. También se ha descrito en pacientes no tratados como consecuencia de la disfunción inmunológica causada por este tipo de neoplasias. La mortalidad en estos pacientes sigue siendo alta, del 90% en 2 meses.

3.2.2. Leucoencefalopatía multifocal progresiva inflamatoria

Con el advenimiento de las terapias antirretrovirales combinadas han surgido presentaciones atípicas de las infecciones oportunistas clásicas como la LMP, entre otras. Se trata de una forma de LMP con características inflamatorias (anatomopatológicas y radiológicas) y se asoció a importantes aumentos en la supervivencia, que alcanzaron aproximadamente el 60% al año. De hecho, en la actualidad, cerca del 30% de las LMP relacionadas con el tratamiento con anticuerpos monoclonales muestran lesiones inflamatorias con captación de contraste en la resonancia magnética (RM)⁽¹⁰⁾.

3.2.3. Leucoencefalopatía multifocal progresiva iatrogénica

Dependiendo del grado de inmunosupresión, la LMP iatrogénica puede presentarse como LMP clásica o inflamatoria. En la actualidad, por lo menos 19 medicamentos aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos tienen advertencia sobre LMP en sus fichas técnicas (natalizumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab, micofenolato de mofetilo, ibrutinib, fingolimod, ozanimod, efalizumab, dimetilfumarato, ciclosporina, brentuximab, belimumab, belatacept, ruxolitinib, sirolimus, tacrolimus, vedolizumab). Sin embargo, a excepción de natalizumab (riesgo general 1/1.000) y efalizumab (riesgo general 1/400), el riesgo de LMP con los demás fármacos es significativamente bajo ([Tabla 1](#)).

Fármacos	N.º pacientes tratados	N.º de casos	Riesgo relativo	Edades
Natalizumab ^a	233.126	873	3,75/1.000	
Dimetilfumarato ^a	537.432	12	0,010/1.000	39-66
Interferón beta-1 ^a	70.000	1	0,014/1.000	46
Fingolimod ^b	299.600	37	0,047/1.000	27-75
Ozanimod ^c	5.180	1	0,19/1.000	46
Ocrelizumab ^d	225.000	2	0,008/1.000	36-78
Ofatumumab ^b	Solo se han reportado casos de LMP en leucemia linfática crónica			
Alemtuzumab ^e	26.800	2	0,074/1.000	31
Teriflunomida ^e	114.200	1	0,008/1.000	36

^a Biogen. Data on file. Agosto 2021; ^b Novartis. Data on file. Febrero 2020; ^c Bristol. Data on file. Marzo 2021; ^d Roche. Data on file. Septiembre 2021; ^e Sanofi. Data on file. Noviembre 2021

Tabla 1. Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva con diferentes fármacos.

3.2.4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva asintomática

Se han diagnosticado casos raros de LMP en la autopsia de pacientes sin antecedentes de enfermedad neurológica. En pacientes con EM tratados con natalizumab, se han identificado lesiones de LMP asintomáticas hasta 9 meses antes del diagnóstico. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de un desarrollo clínico inicial lento, lo que ofrecería una oportunidad de diagnóstico y tratamiento precoces. Hay evidencia científica suficiente sobre el hecho de que la supervivencia tras la suspensión de natalizumab es mucho mayor cuando se lleva a cabo en los pacientes asintomáticos⁽¹¹⁾.

3.2.5. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Aproximadamente entre el 4 y el 42% de los pacientes con LMP en el contexto del VIH y casi todos los pacientes tratados con natalizumab van a desarrollar SIRI. Este síndrome se ha definido como un empeoramiento repentino de los signos y síntomas neurológicos asociados a hallazgos inflamatorios progresivos y como consecuencia de la reconstitución inmunológica con aumento de los recuentos de células T CD4+. En función del momento en que aparecen los síntomas, el SIRI se puede clasificar en 2 tipos:

- SIRI paradójico, en el que empeoran los síntomas de una infección previamente conocida.
- SIRI desenmascarado, en el que la respuesta inflamatoria frente a una infección subclínica la hace clínicamente manifiesta.

Habitualmente, tiene síntomas leves y suele asociarse con una mayor supervivencia, aunque no siempre es así. Si la respuesta inflamatoria asociada es intensa, puede poner en riesgo la vida, con una mortalidad que varía del 5 al 28%.

El SIRI se asocia comúnmente con distintos hallazgos de RM que reflejan cambios inflamatorios, incluidos la captación de contraste en lesiones previas de LMP, el edema y el efecto de masa, hechos que son raros en la LMP clásica y poco sensibles en las técnicas convencionales de RM.

Desde el punto de vista patológico, se observa un infiltrado inflamatorio perivascular linfocitario con una población predominante de células T CD8+, células B CD20+ y células plasmáticas CD138+. Además, el SIRI se asocia con un menor número de células infectadas por VJC que la LMP clásica, lo que indica una reducción exitosa de la infección.

3.2.6. Otras manifestaciones del sistema nervioso central relacionadas con el virus John Cunningham

Cada vez hay más evidencia de que el espectro de enfermedades causadas por el VJC incluye síndromes novedosos distintos a la LMP. Su conocimiento es muy importante en el contexto de las nuevas terapias inmunosupresoras para el tratamiento de la EM. Como ejemplos de reciente publicación:

- Varón de 56 años VIH+, con carga viral indetectable y función inmune normal. Lesiones compatibles en RM, líquido cefalorraquídeo (LCR) con ADN VJC+ y 2 biopsias cerebrales positivas para VJC a lo largo de 3 años. Único síntoma: cefalea inespecífica.
- Varón de 61 años con pérdida subaguda de visión binocular. ADN para VJC en LCR, RM con realce quiasmohipotalámico simétrico. Diagnosticado entonces de VIH.
- Varón de 65 años con RM sin lesiones de LMP, pero aumento progresivo de carga viral VJC en LCR. Encefalopatía grave y fallecimiento en 2 meses(12).

El VJC puede infectar otras poblaciones celulares del SNC aparte de oligodendrocitos y astrocitos, lo que conlleva presentaciones clínicas atípicas como infección con atrofia cerebelosa (neuronopatía de células granulares del cerebelo) o la encefalopatía fulminante por infección de neuronas piramidales corticales y meningitis aséptica.

4. Resonancia magnética

La falta de tratamientos específicos para la LMP hace fundamental su diagnóstico precoz y en fases asintomáticas. La RM es una herramienta fundamental en este proceso.

Antiguamente, por la mayor frecuencia de la LMP en el VIH, la mayoría de los hallazgos de imágenes de LMP eran descritos basándose en estos pacientes. Sin embargo, con la multiplicación de las terapias inmunosupresoras para el tratamiento de distintas afecciones como la EM, se han descrito otros hallazgos mucho más heterogéneos y más precoces, ya que estos fármacos exigen una mayor monitorización y hay más datos preclínicos conocidos.

Las lesiones clásicas de la LMP son desmielinizantes en la sustancia blanca, al inicio pueden ser únicas o multifocales y progresivas, con origen en el lóbulo frontal (48%) y menos frecuentemente en los lóbulos occipitales y parietales. Una característica típica de la LMP asociada a natalizumab es la participación de la sustancia blanca subcortical/yuxtacortical que involucra las fibras en U, así como de la sustancia gris cortical adyacente. En etapas iniciales, las lesiones son hiperintensas en imágenes ponderadas en T2 y en FLAIR; con el paso del tiempo, también hipointensas en imágenes ponderadas en T1. Los bordes suelen estar bien definidos hacia el córtex, pero difuminados hacia la sustancia blanca. También muestran una hiperintensidad de señal en difusión. En general, no captan contraste ni tienen efecto masa, aunque hasta en un 40% de las lesiones en las LMP precoces secundarias al tratamiento con natalizumab puede haber captación (lineal, puntiforme o perilesional).

En las fases agudas de la LMP asociada a natalizumab pueden observarse lesiones T2 de aspecto microquístico con un patrón punteado satélite también conocido “en vía láctea” que podrían representar una respuesta inmune temprana en espacios perivasculares.

La sustancia gris, especialmente las capas corticales III y IV, suele afectarse, aunque no involucra cortical subpial como en la EM. Puede haber crecimiento de las lesiones de la sustancia blanca que afecten a la sustancia gris y lo contrario.

Las lesiones de la fosa posterior representan < 10% de las formas de presentación, suelen implicar pedúnculos cerebelosos medios, tronco encefálico y hemisferios cerebelosos, incluso la sustancia gris profunda del cerebelo⁽¹³⁾.

5. Diagnóstico

5.1. Criterios Diagnósticos 2013⁽⁹⁾

El diagnóstico de la LMP ha evolucionado considerablemente desde su primera descripción en 1958, cuando no había conocimientos sobre sus características clínicas, radiológicas o de laboratorio que pudieran establecer un diagnóstico inequívoco. En la actualidad, como se ha constatado la presencia del virus incluso en personas sin patología, se sabe que ningún criterio único establece el diagnóstico de LMP. En este sentido, el Documento de Consenso del Grupo de Enfermedades Neuroinfecciosas de la Asociación Americana de Neurología ha establecido unos criterios que facilitan un diagnóstico neuropatológico o un diagnóstico basado en los hallazgos clínicos, radiológicos y virológicos (Tabla 2).

Diagnóstico	Características	Leucoencefalopatía multifocal progresiva			
		Definitiva	Probable	Posible	No LMP
Neuropatológico	Tríada histopatológica (desmielinización, astrocitos extraños y núcleos oligodendrogiales agrandados)	Tríada histopatológica con detección de proteína VJC y/o ADN VJC	Solo tríada histopatológica	Detección de proteína VJC solamente	Sin evidencia histopatológica de infección por VJC
	Proteína VJC detectada en lesiones cerebrales focales por inmunohistoquímica o microscopía electrónica				
	ADN de VJC detectado en lesiones cerebrales focales mediante hibridación in situ o PCR				
Clínico, radiológico y de laboratorio combinados	Clínico: síntomas neurológicos progresivos	ADN de VJC detectado en el LCR y tanto características de imagen como características clínicas presentes	ADN de VJC detectado en el LCR y presencia de imágenes o características clínicas	Solo características clínicas y de imagen, o solo detección de ADN VJC en el LCR	Características clínicas o de imagen aisladas
	Imágenes: características de resonancia magnética				
	Laboratorio: ADN de VJC detectado en líquido cefalorraquídeo (LCR) por PCR				

Adaptado de: Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021 Jan;17(1):37-51

Tabla 2. Resumen de los criterios diagnósticos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Histopatológicamente, la LMP clásica se define por la tríada de desmielinización multifocal, oligodendroglía con núcleos hipercromáticos agrandados y astrocitos extraños y agrandados con núcleos lobulados irregularmente. Las partículas virales están más comúnmente presentes en los oligodendrocitos infectados, pero en casos raros pueden estar presentes en los astrocitos o incluso en las neuronas.

Las características clínicas y radiológicas de la LMP ya se han comentado en los apartados anteriores.

5.2. Diagnóstico diferencial

Una evaluación neurológica anormal en un paciente inmunodeprimido debe hacer sospechar encefalitis por toxoplasma, linfoma primario del SNC, encefalopatía por VIH y citomegalovirus (CMV), además de la LMP. En su diferenciación, la RM craneal tiene un papel fundamental. Aunque la LMP se parezca al linfoma primario del SNC y a la toxoplasmosis cerebral en cuanto a su presentación clínica, las lesiones cerebrales producidas por la primera rara vez captan contraste, mientras que los dos últimos sí. Sin embargo, ni la encefalopatía por VIH ni por CMV tienen lesiones captantes. La diferencia de estas con la LMP es la presentación clínica en el caso de la primera (no suele haber síntomas focales), mientras que en el caso del CMV, las lesiones se presentan en forma de micronódulos difusos multifocales en la corteza, los ganglios basales, el tronco y el cerebelo⁽¹⁴⁾.

También es importante diferenciarla de los brotes de la EM, especialmente en los pacientes tratados con natalizumab. Ambas enfermedades son desmielinizantes y comparten muchos síntomas y signos. Sin embargo, las imágenes en resonancia suelen ser claramente diferenciales, aunque esta diferencia puede no ser tan clara en las lesiones iniciales. La afectación cognitiva y conductual tampoco es muy típica de los brotes en pacientes con EM.

6. Tratamiento

6.1. Estrategias de tratamiento

La falta de un modelo animal de LMP, las dificultades para el crecimiento del virus en cultivo, la baja incidencia y la gravedad de la enfermedad han obstaculizado la investigación y el desarrollo de antivirales eficaces contra el VJC. Básicamente, se han investigado 2 estrategias terapéuticas anti-LMP: las terapias antivirales directas y las estrategias indirectas (que tienen como objetivo reconstituir el sistema inmunitario deteriorado para generar una respuesta antiviral endógena eficaz)⁽¹⁵⁾.

Se han utilizado antivirales directos con diferentes dianas terapéuticas: citarabina, cidofovir, ribavirina, adenina arabinósido, yododesoxiuridina y topotecán (inhiben la replicación del ADN viral), mirtazapina, clorpromazina (antagonista del receptor 5-HT), mefloquina (bloquea la replicación *in vitro*). Ninguno de ellos ha demostrado su utilidad en un ensayo clínico; de hecho, la mayoría de los estudios se terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia o a la toxicidad excesiva⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

La reconstitución inmunitaria sigue siendo la estrategia más eficaz, bien mediante las terapias antivirales combinadas en el VIH, bien mediante la interrupción de la terapia inmunosupresora como natalizumab, por plasmaféresis (aunque hay resultados contradictorios respecto a este último punto que sugieren que esto podría estar asociado con un SRI más grave)⁽²⁰⁾.

Hay enfoques más novedosos propuestos en los últimos años: utilización de interleucinas 2 y 7 (IL-2, IL-7), anticuerpos anti-muerte celular programada (PD)-1 (nivolumab, pembrolizumab) o la terapia con células T alogénicas específicas de virus que se generan a partir de donantes relacionados o no relacionados⁽²¹⁻²⁴⁾.

El éxito del tratamiento propuesto varía considerablemente entre pacientes, particularmente en el caso de la terapia anti-PD-1. En efecto, a causa del bajo número de casos descritos, aún no es posible sacar conclusiones definitivas con respecto a la eficacia de estas terapias, aunque los resultados más prometedores los parece brindar la terapia con células T alogénicas.



Por otra parte, si la LMP se desencadena por una terapia inmunosupresora para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, la terminación de esta terapia puede contribuir al tratamiento de la LMP, pero también puede ocurrir un empeoramiento de la enfermedad subyacente. Estos factores deben tenerse en cuenta al seleccionar un régimen terapéutico para la LMP. Sin embargo, los efectos adversos descritos hasta ahora parecen ser limitados. Esto es cierto tanto para la terapia anti-PD-1 como para el uso de células T específicas de virus, aunque para las primeras probablemente se deban esperar fenómenos autoinmunes secundarios.

7. Pronóstico

La LMP es una enfermedad progresiva y mortal en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay una serie de factores que mejoran las tasas de supervivencia. En el caso del VIH, estos factores son una baja carga viral de VJC en el LCR, niveles elevados de CD4+, presencia de lesiones captantes de contraste y el inicio de la terapia antirretroviral.

Con respecto a los pacientes trasplantados, tienen mejor supervivencia los pacientes con trasplantes de médula en comparación con los de órganos sólidos.

Por último, en pacientes en tratamiento con natalizumab, la edad más joven, una carga viral VJC en el LCR baja, la detección en fase asintomática por lesiones en la RM craneal y las lesiones con realce de gadolinio confieren un mejor pronóstico a largo plazo⁽²⁵⁾.

Las pautas de estratificación de riesgo con el uso de natalizumab (serología e índice de los anticuerpos anti-JC, tiempo de exposición al tratamiento, intervalo de dosis expandido, edad, uso de inmunosupresores previos, presencia de bandas oligoclonales de IgM lipidoespecíficas) han disminuido significativamente la incidencia de LMP en este contexto⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Conclusiones

- La LMP es una enfermedad rara, heterogénea y con fenotipos cada vez más variados. El conocimiento profundo de sus formas de presentación y de los síntomas más frecuentes durante la evolución de la enfermedad es de suma importancia a la hora del diagnóstico precoz y de un adecuado abordaje terapéutico.
- El VJC es un virus ubicuo, que se transmite habitualmente durante la infancia en su forma no patógena y que produce infección latente en la gran mayoría de la población. Suele estar latente en la médula ósea, los tejidos linfoides, los riñones y posiblemente el cerebro.
- Las condiciones de inmunosupresión severas, especialmente con compromiso de la inmunidad celular (neoplasias hematológicas, VIH, tratamientos inmunosupresores) pueden promover mutaciones secuenciales en el virus, produciendo cepas patógenas con especial tropismo hacia el SNC.
- La RM es una herramienta diagnóstica fundamental para el diagnóstico precoz, en fases asintomáticas. También es útil el estudio del genoma viral en el LCR o la clínica para el diagnóstico en fases sintomáticas y para el seguimiento posterior.
- Se han probado distintos fármacos frente a distintas dianas terapéuticas, con eficacia reducida en casos muy concretos. Sin embargo, hay abordajes terapéuticos novedosos prometedores que necesitan ser mejor estudiados.
- La utilización de biomarcadores para una adecuada estratificación del riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab ha reducido los casos y mejorado el pronóstico a largo plazo en este contexto. Es fundamental extrapolar este enfoque a las demás patologías relacionadas con la LMP.



Bibliografía

1. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021 Jan;17(1):37-51. [\[Pubmed\]](#)
2. Kamminga S, van der Meijden E, Feltkamp MCW, Zaaijer HL. Seroprevalence of fourteen human polyomaviruses determined in blood donors. *PLoS One*. 2018 Oct 23;13(10):e0206273. PMID: 30352098. [\[Pubmed\]](#)
3. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, Hirsch HH. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009 Mar 15;199(6):837-46. [\[Pubmed\]](#)
4. Moens U, Krumbholz A, Ehlers B, Zell R, Johne R, Calvignac-Spencer S, Lauber C. Biology, evolution, and medical importance of polyomaviruses: An update. *Infect Genet Evol*. 2017 Oct;54:18-38. [\[Pubmed\]](#)
5. Lauver MD, Lukacher AE. JCPyVVP1 Mutations in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Altering Tropism or Mediating Immune Evasion? *Viruses*. 2020 Oct 12;12(10):1156. [\[Pubmed\]](#)
6. Pietropaolo V, Prezioso C, Bagnato F, Antonelli G. John Cunningham virus: an overview on biology and disease of the etiological agent of the progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Microbiol*. 2018 Jul;41(3):179-86. [\[Pubmed\]](#)
7. White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy--revisited. *J Infect Dis*. 2011 Mar 1;203(5):578-86. [\[Pubmed\]](#)
8. Pavlovic D, Patel MA, Patera AC, Peterson I; Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology*. 2018 Jun-Jul;223(6-7):508-17. [\[Pubmed\]](#)
9. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Korolnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013 Apr 9;80(15):1430-8. [\[Pubmed\]](#)
10. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, Filippi M. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012 Nov;72(5):779-87. [\[Pubmed\]](#)
11. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Oct;1(10):755-64. [\[Pubmed\]](#)
12. Chatterton S, Dwyer L, Thomson C, Plit M, Longmuir H, Chaganti J, et al. Atypical presentations and course of JC virus infection. *J Neurovirol*. 2022 Jan 9. Epub ahead of print. [\[Pubmed\]](#)
13. Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, de Vos M, Sanchez E, Snaebjornsson P, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler*. 2013 Dec;19(14):1826-40. [\[Pubmed\]](#)



14. Morgello S, Cho ES, Nielsen S, Devinsky O, Petito CK. Cytomegalovirus encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: an autopsy study of 30 cases and a review of the literature. *Hum Pathol.* 1987 Mar;18(3):289-97. [\[Pubmed\]](#)
15. Möhn N, Grote-Levi L, Hopfner F, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B, Warnke C, et al. Innovative therapeutic concepts of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol.* 2022 Jan 7. Epub ahead of print. [\[Pubmed\]](#)
16. Clifford DB, Nath A, Cinque P, Brew BJ, Zivadinov R, Gorelik L, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol.* 2013 Aug;19(4):351-8. [\[Pubmed\]](#)
17. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gagnault J, Berenguer J, et al.; Gesida 9/99, IRINA, ACTG 363 Study Groups. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS.* 2008 Sep 12;22(14):1759-67. [\[Pubmed\]](#)
18. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med.* 1998 May 7;338(19):1345-51. [\[Pubmed\]](#)
19. Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, Broussolle C, Honnorat J, Sève P. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. *Clin Drug Investig.* 2016 Oct;36(10):783-9. [\[Pubmed\]](#)
20. Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M, et al.; Italian PML study group. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2017 Mar 21;88(12):1144-52. [\[Pubmed\]](#)
21. Mahler C, Andrews M, Henson SM, Gnanapavan S. Sequential interleukin 2 and pembrolizumab use in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 May 20;7(4):e756. [\[Pubmed\]](#)
22. Dubey D, Zhang Y, Graves D, DeSena AD, Frohman E, Greenberg B. Use of interleukin-2 for management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and review of literature. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016 May;9(3):211-5. [\[Pubmed\]](#)
23. Beck ES, Cortese I. Checkpoint inhibitors for the treatment of JC virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Virol.* 2020 Feb;40:19-27. [\[Pubmed\]](#)
24. Berzero G, Basso S, Stoppini L, Palermo A, Pichiecchio A, Paoletti M, et al. Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2021 Apr;89(4):769-79. [\[Pubmed\]](#)
25. Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, Kazemlou S, Gao S, Wen S, et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2021 Nov 15;360:577721. [\[Pubmed\]](#)
26. Vukusic S, Rollot F, Casey R, Pique J, Marignier R, Mathey G, et al.; OFSEP Investigators. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol.* 2020 Jan 1;77(1):94-102. [\[Pubmed\]](#)



27. Villar LM, Costa-Frossard L, Masterman T, Fernández O, Montalbán X, Casanova B, et al. Lipid-specific immunoglobulin M bands in cerebrospinal fluid are associated with a reduced risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with natalizumab. *Ann Neurol*. 2015 Mar;77(3):447-57. [\[Pubmed\]](#)
28. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462. [\[Pubmed\]](#)

Caso Clínico:

Antecedentes Personales

- Migrañas crónicas con auras visuales.
- No presenta otras enfermedades de interés.
- Discectomía + artrodesis L4-L5 (2005).
- No tiene hábitos tóxicos.
- No muestra alergias medicamentosas conocidas.
- Natural de Madrid, ha realizado viajes recientes a Punta Cana y Tailandia.
- No tiene otros antecedentes epidemiológicos de interés.
- Estudios: formación profesional. Trabaja a tiempo completo como administrativa.
- Raza caucásica, casada, con 2 hijos menores a su cargo.

Tratamiento habitual

- Fingolimod 0,5 mg: 1-0-0.
- Amantadina 100 mg: 2-0-0.

Antecedentes Familiares

Tiene una hermana migrañosa.

Historia de la Esclerosis Múltiple

Se trata de una mujer de 50 años en seguimiento por esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR). Presentó:

- Junio de 1998: brote sensitivo por el que no consultó. Recuperación completa.
- Septiembre de 1998: brote sensitivo, estudio completo y diagnóstico de EM. Rechaza interferones.
- Entre marzo de 1999 y septiembre de 2001 tiene 6 brotes y un embarazo.
- El 5 de diciembre de 2001 inicia interferón beta-1b recombinante.
- Junio de 2005: se suspende interferón beta-1b recombinante por leucopenia persistente.
- El 18 de octubre de 2005 inicia acetato de glatirámico.
- El 11 de agosto de 2008 cambia a interferón beta-1a por brote medular sensitivo nivel D4.
- Noviembre de 2011: se suspende Interferón beta-1a por actividad radiológica.
- El 5 de marzo de 2012 inicia natalizumab.
- Octubre de 2015: se suspende natalizumab por anti-JC positivos y aumento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- El 21 de diciembre de 2015 inicia fingolimod.

Historia del evento actual

El 28 de enero de 2020 acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de 8 días de evolución de cefalea de instauración progresiva, holocraneal, opresiva y pulsátil, con sono- y fotofobia, que con el paso de los días se ha hecho insoportable. Ocasionalmente, presenta auras visuales. No respondió a dextetoprofeno, diazepam, O₂, naproxeno o zolmitriptán.

Tras los hallazgos de la tomografías axial computarizada (TAC) craneal y la punción lumbar (PL), se decide su ingreso y se suspende fingolimod. Durante dicho ingreso la paciente asocia clínica de visión borrosa y pérdida de fuerza en el miembro superior derecho para los cuales se solicita valoración por oftalmología, potenciales evocados visuales (PEV) y resonancia magnética (RM) craneal.

Durante el ingreso la paciente necesita una bomba de perfusión continua de analgesia y rescate con morfínicos para el control de la cefalea.

Exploración física

- Fondo de ojo: palidez papilar temporal derecha (descrita previamente). Agudeza visual (AV) 20/20 el ojo derecho (OD) y 20/25 el ojo izquierdo (OI).
- No muestra signos meníngeos. Temporales laten rítmicas y simétricas.
- Seguimiento ocular a sacudidas.
- Hiperreflexia generalizada de predominio en las extremidades inferiores con plantares indiferentes bilaterales. Paresia 4+/5 proximal en el miembro inferior izquierdo (MII). Paresia 4/5 aducción y prensión, 4+/5 abducción de dedos de la mano derecha.
- Hipoestesia muy leve en hemicuerpo izquierdo (distingue punta-roma).
- Tándem mínimamente inestable. Discinergia T-R en el MII.
- Esfínteres normales.
- Cognición normal.
- Marcha autónoma.

Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS): 2,5.

Pruebas complementarias

Laboratorio:

- Analítica básica, estudio inmunológico y serológico sin hallazgos de interés, salvo linfopenia de 450. VVZ (virus varicela zóster): IgG positivas, IgM negativas.
- Anti-JC (13/09/2015): positivos; índice: 3,07.

Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) (28/01/2020):

- Presión de apertura: 12 cmH₂O.
- Bandas oligoclonales (BOC): IgG positivas. IgM positivas y lipidoespecíficas.
- Bioquímica. Leucos: 15; proteínas: 94,4. Resto sin interés.
- PCR múltiplex: negativas.
- PCR VJC: negativa.
- Citología: negativa.

Imagen:

- TAC craneal (28/01/2020): hipodensidad de nueva aparición en la región insular izquierda. Hipodensidades parcheadas en la sustancia blanca supratentorial, en probable relación con la EM.
- RM craneal (30/01/2020): > 50 lesiones de localizaciones periventriculares, subcorticales, yuxtacorticales y corticales, en la fosa posterior y en el cuerpo calloso. Lesión en insula izda de nueva aparición. Restringe mínimamente en difusión. Ninguna captante de contraste (**Figura 1**).

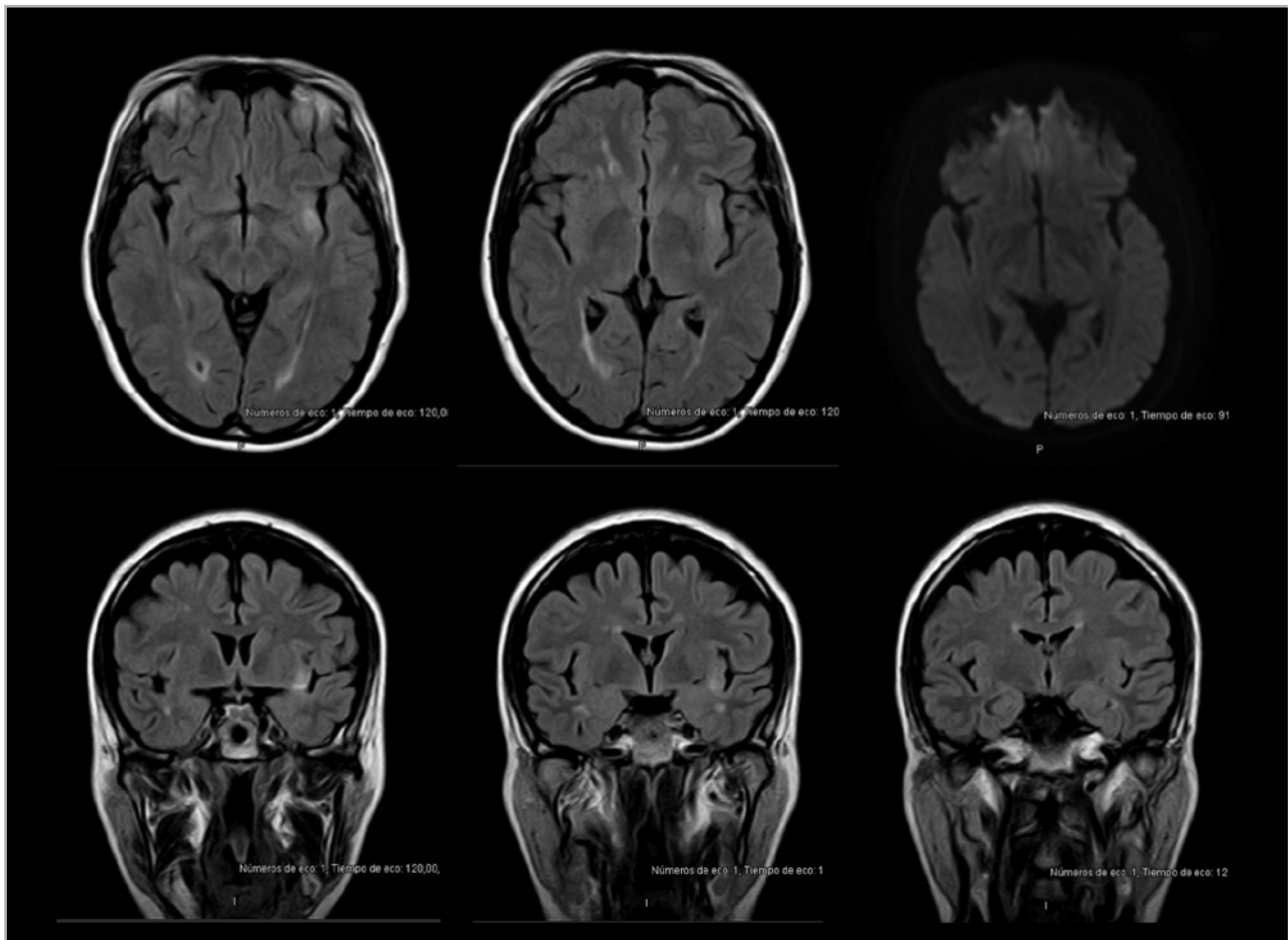


Figura 1. Resonancia magnética craneal (30/01/2020): múltiples lesiones desmielinizantes, lesión periinsular izquierda de reciente aparición. No capta contraste, no hay hiperintensidad de señal en difusión.

- RM craneal (04/02/2020): sin cambios respecto a la previa, salvo ligera mejoría de la lesión insular.
-
- RM craneal (26/03/2020): práctica desaparición de la lesión insular (**Figura 2**).

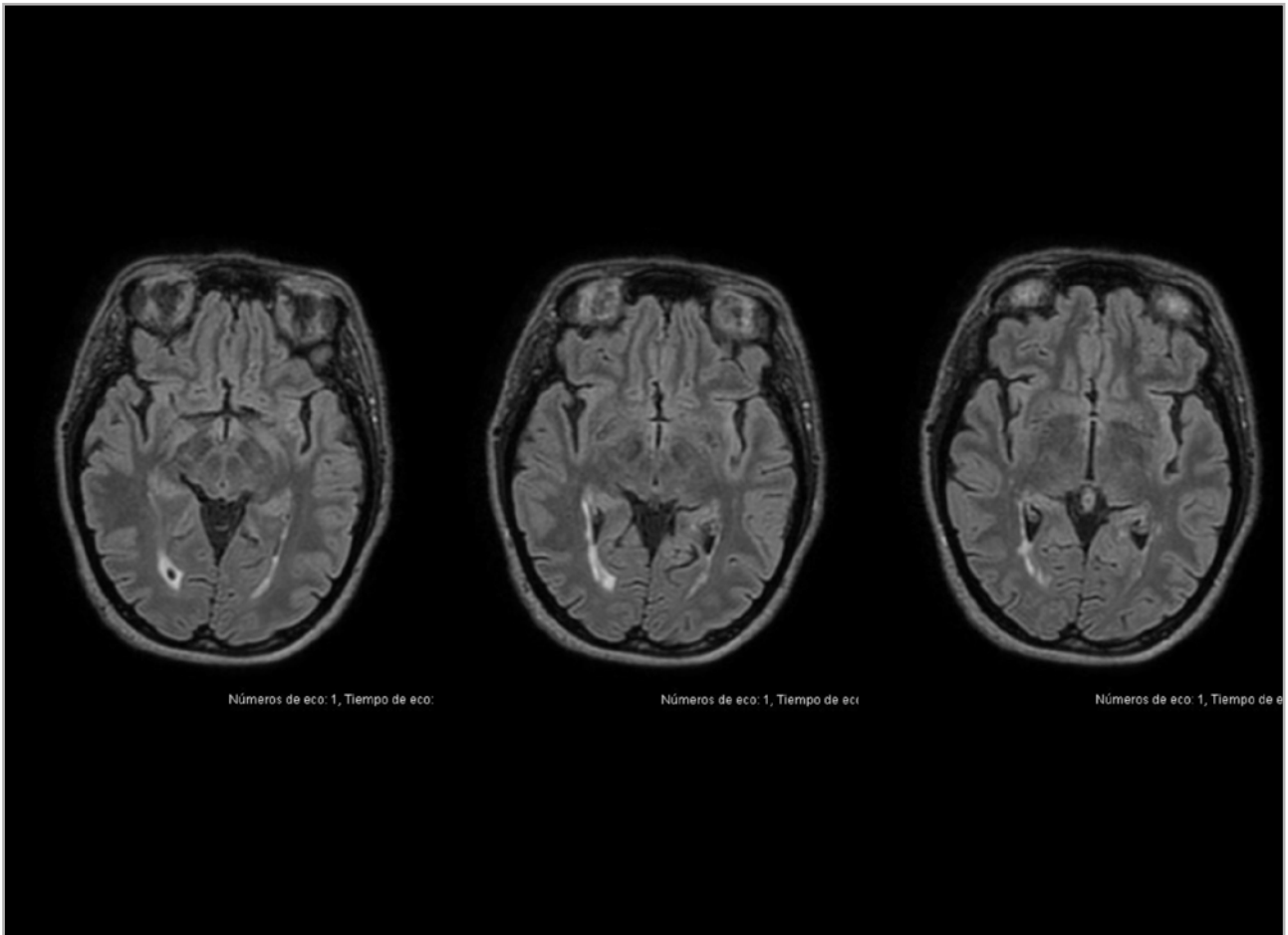


Figura 2. Resonancia magnética craneal (26/03/2020): práctica desaparición de la lesión insular.

Neurofisiología (04/02/2020):

- PEV: aumento de latencias de onda P100 en el OI.
- Potenciales evocados de tronco: sin hallazgos de interés.
- Potenciales evocados somatosensoriales:
 - Miembros superiores: sin hallazgos de interés.
 - Miembros inferiores: aumento de latencias en ambos miembros, de predominio izquierdo.

Diagnóstico

EMRR con actividad clínica y radiológica pese a tratamiento con fingolimod. Brote multifocal resuelto al alta.

Evolución

La paciente mejora progresivamente tras 5 dosis de metilprednisolona intravenosa. Cuando llega a la consulta, presenta una mejoría completa de las alteraciones visuales y motoras.

Tras el diagnóstico, se discute con la paciente las posibilidades terapéuticas, optándose finalmente por reintroducir fingolimod el 12 de mayo de 2020.

Comentarios

Presentamos un caso de diagnóstico diferencial entre lesión secundaria a LMP y lesión nueva de EM en una paciente con tratamiento de alta eficacia.

Teniendo en cuenta que fingolimod es una terapia bastante eficaz en términos de medidas clínicas y radiológicas, las nuevas lesiones cerebrales que ocurren durante el tratamiento deben considerarse en el diagnóstico diferencial de LMP. Sin embargo, en la práctica clínica, la mayoría de las lesiones cerebrales nuevas en este contexto suelen corresponder a nuevas lesiones de EM debido al fallo terapéutico. La **Tabla 1** ofrece una descripción general de las diferencias entre las lesiones de LMP y de la EM en la RM.

También cabe descartar, en el contexto clínico de la inmunosupresión, cualquier otra infección oportunista, como otras infecciones virales, especialmente herpéticas, fúngicas y bacterianas, así como parásitos.



CARACTERÍSTICAS	LMP	ESCLEROSIS MÚLTIPLE
LOCALIZACIÓN	- Sustancia blanca subcortical con compromiso de las fibras U - Infiltración de la sustancia gris adyacente - La lesión puede empezar en la sustancia gris profunda - Frontal > occipital > parietal - No hay afectación medular o de los nervios ópticos	- Sustancia blanca: periventricular, yuxtacortical y cortical, infratentorial - Lesiones perivasculares - Afectación de la sustancia gris profunda, médula y nervios ópticos
TAMAÑO	- Grandes, > 3 cm - Pequeñas < 3 cm en estadios precoces o preclínicos	Pequeñas, < 3 cm
FORMA	- Focal (etapa temprana). Confluentes, irregulares, infiltrativas, difusas (etapas posteriores) - Microquistes ("aparición de vía láctea") - Múltiples lesiones focales pequeñas en la vecindad - Sin efecto de masa	- Lesiones focales: forma redonda u ovoide. Forma de U (yuxtacortical) - Desmielinización difusa. Puede tener un efecto de masa en la etapa aguda
BORDES	- Mal definidos hacia la sustancia blanca - Relativamente agudo hacia la sustancia gris - No respetan la frontera sustancia blanca/sustancia gris	- Habitualmente bien delimitadas - Desmielinización difusa: - Sin bordes - No respeta la frontera sustancia blanca/sustancia gris
EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES	Fase aguda: - Signos de actividad y desmielinización (hiperintensidad de señal en difusión) - Signos de inflamación en 30-40% Seguimiento: - Desmielinización progresiva ↑ tamaño de la lesión, volviéndose confluyente - LMP-SIRI con inflamación y posterior neurodegeneración - Sin remielinización	Fase aguda: - Desmielinización focal y/o difusa - Posiblemente inflamación aguda/grave - Con realce de contraste Seguimiento: - Nuevas lesiones, lesiones confluentes - Neurodegeneración progresiva - Puede ocurrir remielinización

Tabla 1. Diferenciación de lesiones secundarias a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) de las lesiones nuevas relacionadas con la esclerosis múltiple.



Bibliografía:

1. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, Merschhemke M. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):e1815-e1821. [\[Pubmed\]](#)
2. Cavanagh JJ, Levy M. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *Presse Med*. 2021 Jun;50(2):104092. [\[Pubmed\]](#)
3. Solomon AJ, Corboy JR. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Sep;13(9):567-72. [\[Pubmed\]](#)
4. Solomon AJ, Pettigrew R, Naismith RT, Chahin S, Krieger S, Weinshenker B. Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria. *Mult Scler*. 2021 Feb;27(2):250-8. [\[Pubmed\]](#)
5. Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, de Vos M, Sánchez E, Snaebjornsson P, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler*. 2013 Dec;19(14):1826-40. [\[Pubmed\]](#)

